

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-01-001

· 专家论坛 ·
· EXPERT FORUM ·

糖脂代谢表观转录调控的研究进展^①

尹凯^{1,2,3②}, 覃金凤^{1,2,3}

(1.广西糖尿病系统医学重点实验室,广西桂林 541199;2.广西糖脂代谢病重点实验室,
广西桂林 541199;3.南方医科大学第五附属医院全科医学科,广东广州 510920)

专家介绍 尹凯,博士,教授,博士研究生导师,广西糖尿病系统医学重点实验室主任,主要从事代谢性心血管疾病的临床与研究。广西壮族自治区卫生健康委员会第三批广西医学高层次骨干人才,湖南省“121人才工程”人才,广西壮族自治区卫生健康委员会重点学科(心血管内科)后备学科带头人。担任海峡两岸医药卫生交流协会全科医学分会委员,中国病理生理学会受体专业委员会青年委员,国际动脉粥样硬化化学会中国分会胆固醇逆向转运专家组成员,全国高等医学教育学会临床医学教育研究会诊断学分会委员、青年委员会常务副主任委员。中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会青年委员会常务委员,中国老年保健协会家庭医生分会委员,湖南省心理卫生协会医患沟通专业委员会副主任委员,《中国动脉硬化杂志》《华夏医学》编委,CIRC RES 杂志审稿人。主持/参与国家自然科学基金项目、广西壮族自治区自然科学基金重点项目等课题10余项,获湖南省自然科学奖二等奖,湖南省高等教育教学成果奖二等奖、三等奖等多项奖励。发表SCI收录论著和应邀述评50余篇,主编《临床基本技能学》《诊断学》国家规划教材多部,获得国家发明专利3项。



摘要 表观转录调控是指在不改变RNA序列的前提下,通过其可逆的化学修饰参与基因转录后调控,在多种疾病及其病理生理过程中发挥重要作用。葡萄糖和脂类是人体最主要的能量来源,糖脂内源性代谢和表达水平受到机体精准调控,其调控异常与多种代谢性疾病的发生发展密切相关。近年来研究发现,表观转录修饰,如N⁶-甲基腺苷(m⁶A)、5-甲基胞苷(m⁵C)等均可通过改变关键因子的RNA二级结构、剪接、降解、稳定性等,参与糖脂代谢的调控过程。本文主要综述近年来表观转录调控参与糖脂代谢及其相关疾病的研究进展,为代谢性疾病的防治提供新思路。

关键词: 表观转录组学; N⁶-甲基腺苷; 糖代谢; 脂代谢; 肠道菌群

中图分类号: R393

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)01-0001-10

① 基金项目: 国家自然科学基金(面上项目 81970390,地区项目 82060065); 广西壮族自治区自然科学基金重点项目(2020GXNSFDA297011); 桂林市技术创新引导计划(20210222-3)。

② 第一作者简介: 尹凯,博士,教授,研究方向为代谢性心血管疾病。E-mail: kaiyinby@qq.com。

Research progress on epigenetic transcriptional regulation of glucose and lipid metabolism^①

YIN Kai^{1,2,3,2}, QIN Jinfeng^{1,2,3}

(1.Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Guilin 541199; 2.Guangxi Key Laboratory of Glycolipid Metabolism Diseases, Guilin 541199; 3. Dept. of General Practice, the Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510920, China)

Abstract Epigenetic transcriptional regulation refers to the way that genes are involved in post-transcriptional regulation through reversible chemical modification without changing RNA sequence, which plays an important role in a variety of diseases and pathophysiological processes. Glucose and lipids are the most important energy sources of the human body, and their endogenous metabolism and expression levels are precisely regulated by the body. Abnormal regulation of glucose and lipids is closely related to the occurrence and development of a variety of metabolic diseases. Recent studies have found that epigenetic transcriptional modifications such as N⁶-methyladenosine (m⁶A), 5-meth-cytidine (m⁵C), are involved in the regulation process of glucose and lipid metabolism by changing the RNA secondary structure, splicing, degradation and stability of key factors. This article mainly reviews the research progress of epigenetic transcriptional regulation involved in glucose and lipid metabolism and related diseases in recent years, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of metabolic diseases.

Keywords: epitranscriptomics; N⁶-methyladenosine; glycometabolism; lipid metabolism; intestinal flora

近年来,表观转录组(即 RNA 转录后的表观遗传修饰)已成为一个热门的研究领域。表观转录组学的主要研究内容包括 N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰、N¹-甲基腺苷(N¹-methyladenosine, m¹A)修饰、5-甲基胞苷(5-methyl-cytidine, m⁵C)修饰和假尿嘧啶核苷酸(pseudouridine, ψ)修饰等。这些化学修饰参与调控有机体的生命活动,任何环节的调控异常都可使 RNA 活性和稳定性发生改变,进而导致生理机能紊乱及相关疾病的发生发展^[1]。与双链 DNA 相比, RNA 分子是单链核酸,其松散的结构更不稳定,容易受到外界环境的影响,更易被修饰,这种可逆性修饰为相关疾病的机制及防治策略的探索提供了新的思路,表观转录组学也因此成为生物医学领域研究的热点。

代谢性疾病多由环境代谢性因素刺激和机体代谢功能紊乱引起,而转录组是联系基因组和蛋白质组的重要纽带,它能对不同刺激做出快速反应,并参与代谢紊乱的调节。RNA 修饰,尤其是 m⁶A,几乎在所有类型的 RNA 中均可检测到,并已被证实在包括

血糖稳态、脂质代谢、胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗等代谢过程中发挥重要作用^[2]。因此,了解 RNA 修饰的分子基础、相关生物学功能及其调控机制对于揭示代谢性疾病的发病机制及探索其防治策略具有重要的意义。葡萄糖、脂质、蛋白质等营养物质的相互转化是维持机体能量代谢平衡的基础,糖脂代谢功能障碍通常可以引起一系列慢性代谢性炎症反应。已有研究表明,表观转录可以调控糖脂代谢和胰岛素抵抗及其相关的慢性炎症过程^[2]。因为 m⁶A 在脂肪形成、脂质代谢和免疫等过程中也发挥重要作用,所以表观转录调控可能在 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)、肥胖、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)等代谢性疾病的发展中发挥潜在作用。

本文主要论述表观转录组学的相关定义、研究内容及其在糖脂代谢中的作用,并重点探讨其与糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗等病理生理过程及相关疾病的关系,为未来临床相关疾病的防治提供新思路。

1 表观转录组学的主要研究内容

mRNA 在中心法则中扮演着重要角色,其不仅通过转录、翻译等过程将 DNA 的编码信息传递给蛋白质发挥生物学效应,随着 mRNA 修饰被发现,其转录后修饰也成为遗传信息传递的重要方式。

1.1 m⁶A 与 m¹A

m⁶A 修饰是真核生物 mRNA 中最丰富和最普遍的 mRNA 修饰,被编码蛋白、擦除蛋白、阅读蛋白 3 组蛋白质动态可逆的调控。m⁶A 由甲基转移酶复合物(包含 METTL3、METTL14、METTL16、WTAP、KIAA1429 等)催化产生,可被去甲基化酶-肥胖相关基因(fat mass and obesity-associated protein, FTO)或 ALKBH1、ALKBH5 擦除,通过 m⁶A 结合蛋白 YTH 家族蛋白(YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1、YTHDC2)、转录起始复合物(eIF3)、IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3、核糖核蛋白(HNRNPA2B1)等特异性识别 m⁶A 位点^[3]。m⁶A 主要分布在 3'UTR 区和终止密码子附近,转录后调节 RNA 的稳定性、定位、输出、剪接和翻译,进而调控 mRNA 的成熟、可变剪接、稳定性和翻译过程。

m¹A 是最近发现的可逆的表观转录修饰,由甲基转移酶(包括 TRMT6、TRMT10C、TRMT61A、TRMT61B)催化形成。m¹A 可被去甲基化酶 ALKBH1、ALKBH3 逆转,而 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1、YTHDC2 作为结合蛋白,可特异性识别 m¹A 位点并诱导下游效应^[4]。与 m⁶A 不同, m¹A 的表达丰度较低,在 mRNA 的 5'UTR 区附近富集,可能参与调节翻译起始过程^[5]。m¹A 可以阻断胸苷和尿苷的正常 Watson-Crick 碱基配对,并形成 Hoogsteen 碱基对,其与正常的碱基对相比更不稳定,在逆转录过程中易引起错配,从而抑制翻译^[6-7]。m¹A 在应激条件下表现出对 RNA 的保护能力,比如在热休克刺激下,细胞内的 m¹A 水平上升,带有 m¹A 修饰的转录本积聚在应激颗粒中,有利于在更短的时间内恢复翻译状态^[8]。目前 m¹A 的确切生物学功能仍未阐明,相关研究主要集中在细胞异常分化和肿瘤等领域^[9]。

1.2 m⁵C 与 hm⁵C

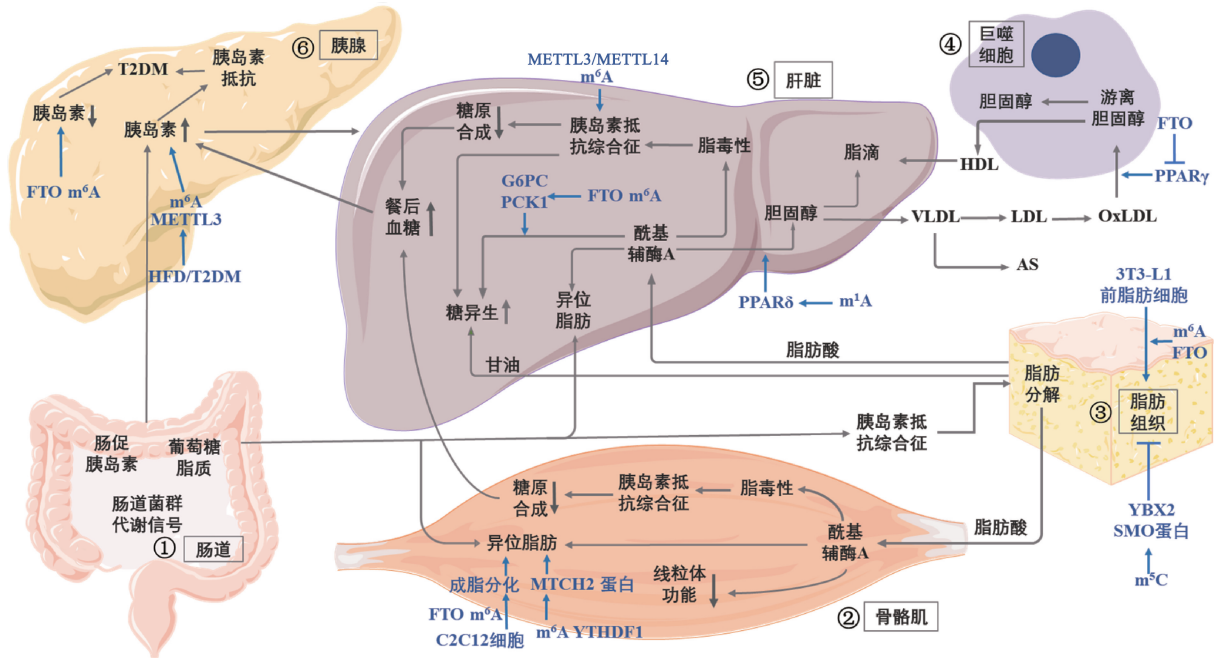
随着亚硫酸氢盐测序、抗 m⁵C-交联和免疫沉淀等技术的发展, m⁵C 被证实广泛分布于各种 RNA 中,具有稳定的 RNA 二级结构、维持 rRNA 翻译、细胞分化、神经系统调节等功能,且 m⁵C 可能在缺氧糖酵解中起关键作用^[10-11]。RNA 测序发现 mRNA 上存在 8 000 多个 m⁵C 位点,并且通常出现在 RNA 翻译起始位点周围的 100 个核苷酸中^[12]。m⁵C 主要由 DNMT 蛋白家族和 NSUN 家族催化形成, m⁵C 修饰的 mRNA 在甲基转移酶 NSUN2 缺乏时可以通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A 的生成,加速脂肪细胞周期来促进脂质积累^[13]。有研究已经将 m⁵C 和 m⁶A 联系起来,由 NSUN2 介导的 m⁵C 和由 METTL3/METTL14 介导的 m⁶A 在翻译水平上相互促进,并协同增强 p21 在氧化应激诱导的细胞衰老过程中的表达^[14]。与 m¹A 不同的是, m⁵C 不直接影响碱基配对,但可能通过增强碱基堆叠以及 RNA 与蛋白的疏水作用来发挥多种生物学功能。5-羟甲基胞嘧啶(hm⁵C)由 m⁵C 经双加氧酶 TET 氧化形成,在 tRNA 中特异性富集, hm⁵C 也能增强翻译效率,因此 TET2 可能通过影响 tRNA 甲基化来影响翻译^[15]。

1.3 假尿嘧啶核苷酸

假尿嘧啶核苷酸(ψ)常被称为第 5 类核苷酸。尿嘧啶核苷酸(U)化学结构发生改变形成假尿嘧啶核苷酸的机制主要有两种:其一是 RNA 依赖性机制,依赖于盒状 H/ACA 小核糖核蛋白的 RNA-蛋白质复合物^[16];其二是由假尿嘧啶合成酶直接进行催化的 RNA 非依赖性机制^[17]。假尿嘧啶核苷酸能够硬化 RNA 磷酸二酯骨架并影响其热力学稳定性和空间构象,增加 RNA 的稳定性^[18]。H/ACA RNA 能够指导终止密码子或无义密码子内的尿苷异构化为 ψ ,从而在体内外抑制翻译的终止^[19]。

2 表观转录与糖脂代谢的关系

表观转录修饰,如 m⁶A、m⁵C、 ψ 和腺苷-肌苷(A-to-I)等与糖脂代谢密切相关,见图 1。表观转录修饰可能通过调节肝脏的糖脂转化、胆固醇代谢、胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗、肠道菌群等途径参与糖脂代谢。



①营养物质摄入过多;②骨骼肌内胰岛素抵抗与脂肪生成;③脂肪功能障碍、局部炎症促进脂肪分解;④巨噬细胞脂质摄取与排出;⑤肝脏糖异生与非酒精性脂质沉积;⑥营养物质及肠道内分泌信号(如GLP-1和GIP)导致高胰岛素血症以维持正常血糖。

图 1 表观转录修饰与不同脏器中的糖脂代谢

2.1 肝脏糖脂代谢的表观转录调控

葡萄糖、脂肪酸和胆固醇的代谢通常是相互转化和影响的,肝脏在调节全身葡萄糖和脂质方面发挥核心作用。对于正常个体,进餐后胰岛素分泌增加会促进外周组织(如骨骼肌和脂肪组织)对血糖的吸收,糖异生和糖原分解则有助于在空腹时维持正常血糖,为机体的各种细胞持续供应葡萄糖。研究证实,去甲基化酶 FTO 与人类体重增加和肥胖密切相关,能通过减少机体耗能抑制代谢而导致肥胖^[20-21]。FTO 能通过 YTHDF2 依赖的 m⁶A 甲基化调控脂质代谢,激活自噬促进脂肪细胞分化,敲低 FTO 导致自噬受损和脂肪生成减少,此外,过表达 YTHDF2 可以逆转 FTO 过表达导致的脂肪生成和甘油三酯蓄积^[22]。肝脏 FTO mRNA 与糖异生相关基因 PCK1 和 G6PC mRNA 表达水平的变化趋势相一致,FTO 可能通过 m⁶A 甲基化阻断瘦素-STAT3 信号传导对 G6PC 基因表达的抑制作用来调节糖异生^[23]。此外,ATF4 是上调糖异生 G6PC 和 PCK1 基因表达的关键因子,可增加小鼠肝细胞的葡萄糖产生,肝脏特异性 FTO 转基因小鼠肝脏中 ATF4 蛋白

水平明显升高^[24-25]。因此,血糖水平升高和葡萄糖诱导的胰岛素分泌可能抑制肝脏 FTO 表达,导致糖异生基因表达降低,低水平的血糖和胰岛素则可能刺激肝脏 FTO 表达,导致糖异生基因的表达增加,提示 FTO 介导的 m⁶A 修饰在糖代谢稳态调控中发挥重要的作用。

胆固醇主要在肝脏细胞的胞浆和内质网由糖脂分解产生的乙酰辅酶 A 从头生物合成,或从血液和饮食中获得外源性胆固醇,是胆汁酸和类固醇激素的前体。FTO 及其介导的 m⁶A 去甲基化与肝脏脂质代谢密切相关。FTO 通过减少过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 蛋白的表达来抑制巨噬细胞脂质摄取,并以 AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 活性依赖性方式增加 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 表达增强胆固醇外排,抑制泡沫细胞形成和动脉粥样硬化的发生发展,在体外靶向 METTL3/METTL14 会增加甘油三酯和胆固醇的产生及脂滴的积累^[26-28]。甲基转移酶 TRMT6/TRMT61A 介导的 m¹A tRNA 修饰可以促进

PPAR δ 蛋白翻译,进而增强肝脏胆固醇生物合成^[11]。胆固醇是维持细胞稳态的必需脂质,敲除 TRMT6/TRMT61A 可以减少胆固醇合成并抑制肝癌干细胞自我更新^[11]。氧化呼吸链递氢体 NADPH 广泛参与体内多种代谢反应,包括肝脏胆固醇和脂肪酸的合成。NADPH 能增强 FTO 热稳定性及其体外活性并通过 FTO 调节体内 m⁶A 水平,在体外细胞实验中,NADPH 通过 FTO 依赖的方式促进 3T3-L1 前脂肪细胞成脂分化,而抑制 FTO 则会降低 NADPH 增强脂肪生成的能力^[29]。综上所述,m⁶A 去甲基酶 FTO 在肝脏的糖脂代谢包括糖异生和胆固醇生成等方面发挥重要的调控作用,其他 m⁶A 相关蛋白是否参与肝脏的糖脂代谢仍有待进一步研究。

2.2 胰岛 β 细胞功能的表观转录调控

胰岛素由胰岛 β 细胞分泌,是人体内唯一具有降血糖作用的激素。多种表观转录修饰可影响胰岛 β 细胞的功能,从而导致糖代谢紊乱和糖尿病的发生发展。研究发现,m⁶A 相关蛋白 METTL3/METTL14 和 ALKBH5 在人类胰腺中存在丰富的表达,m⁶A 测序发现 T2DM 患者胰岛 β 细胞 m⁶A 水平下调,进一步分析发现 4 155 个基因里存在 6 078 个甲基化位点,提示 m⁶A 可能通过调控胰岛 β 细胞的发育及胰岛素分

泌参与 T2DM 的糖代谢紊乱^[30]。胰岛 β 细胞 METTL14 基因敲除小鼠表现出细胞周期停滞,糖耐受异常,葡萄糖刺激胰岛素分泌水平降低,胰岛 β 细胞量下降等表型^[31-32]。进一步研究发现,T2DM 的低 m⁶A 甲基化水平通过下调 Insulin/IGF1-AKT-PDX1 信号转导通路的激活,使 β 细胞周期停滞和胰岛素分泌受损^[30]。

m⁶A 去甲基酶基因 FTO 是在 T2DM 的全基因组相关研究中发现的。Yang 等^[33]采用定量 PCR 检测白细胞中 FTO mRNA 的表达,发现 T2DM 患者的 FTO mRNA 表达水平相对正常人群显著增高,并与 m⁶A 甲基化水平呈负相关。在 20 mmol/L 葡萄糖处理的条件下,敲低 MIN6 细胞中的 FTO 表达会增加胰岛素分泌,用 FTO 抑制剂抑制 FTO 酶活性后也得到类似结果,这种效应在小鼠和人类离体胰岛中均得到进一步证实,提示 FTO 介导的 m⁶A 可能在胰岛素分泌中发挥关键作用^[34]。如何根据体内代谢环境变化调控 FTO 表达及其介导的 m⁶A 修饰,如何协同 YTHDF 等甲基化识别蛋白的功能以激活胰岛 β 细胞的分泌功能,将会是糖尿病等相关疾病防治的新方向。

糖脂代谢的表观转录调控见表 1。

表 1 糖脂代谢的表观转录调控

代谢类型	调节因子	实验模型	功能效应
糖异生	FTO	Huh7 细胞、C57BL/6J 小鼠	增强肝脏糖异生
胆固醇代谢	METTL3/ METTL14	肝癌患者的癌细胞、Tmem30a 敲除小鼠	促进甘油三酯和胆固醇的产生
	TRMT6/ TRMT61A	肝癌患者的癌细胞、C57BL/6J 小鼠	m ¹ A tRNA 甲基化促进 PPAR δ 翻译增强肝胆固醇生物合成
β 细胞功能	METTL14	MIN6 细胞、C57BL/6J 小鼠	改善葡萄糖不耐受和胰岛细胞质量
	FTO	MIN6 细胞、C57BL/6J 小鼠	抑制胰岛素分泌
骨骼肌代谢	FTO	C2C12 细胞、C57BL/6J 小鼠	促进肌肉 C2C12 细胞成脂分化
	YTHDF1	金华猪、长白猪	增强 MTCH2 翻译以促进肌肉内前脂肪细胞中的脂肪生成
脂肪代谢	FTO	3T3-L1 前脂肪细胞	促进前脂肪细胞的脂质生成
	m ⁵ C	Huh7 细胞、金华猪、约克夏猪	抑制脂肪生成
胰岛素抵抗	METTL3/ METTL14	MIN6 细胞、C57BL/6J 小鼠	导致胰岛素抵抗

2.3 肠道菌群的表现转录调控

越来越多的研究表明,肠道微生物菌群与宿主体内环境之间的不平衡在糖脂代谢紊乱及相关疾病中发挥重要作用^[35]。粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)通过将健康人群粪便中的功能菌群移植到患病者胃肠道内,重建新的肠道菌群,其是抑制肥胖的一种有效方式。将正常粪便菌群移植到高脂饮食诱导的肥胖小鼠中,发现小鼠空肠微生物群的多样性和组成明显改变,有益菌如乳酸杆菌丰度增加,并显著改善了小鼠肥胖和糖脂代谢紊乱^[36]。进一步研究发现,经 FMT 处理可以抑制 HFD 引起的小鼠空肠 YTHDF3 mRNA 和 m⁶A 水平下降,并且乳酸杆菌丰度与 m⁶A 水平呈正相关,因此肠道乳酸杆菌有可能通过调控空肠 m⁶A 水平影响营养物质和脂质在空肠中的吸收,参与调节这些物质的代谢^[37]。大量 mRNA 甲基化差异分析表明,表观转录修饰的改变可以通过抑制肠道菌群或富集特定的细菌种类来诱导,这些肠道微生物群参与了肠道、大脑、肝脏和其他组织中的 m⁶A 水平的调节,进而影响与代谢、炎症和抗菌反应相关的通路^[38]。

2.4 骨骼肌代谢的表现转录调控

骨骼肌是体内最大的胰岛素敏感器官,胰岛素可促进骨骼肌摄取葡萄糖和脂肪酸,60%~80%的餐后葡萄糖可以以肌糖原的形式储存到骨骼肌中,在调节餐后血糖和脂质稳态中起关键作用^[39]。AMPK 是体内调节能量代谢的关键分子,激活 AMPK 可促进骨骼肌摄取葡萄糖,并增强脂肪酸氧化从而减少骨骼肌脂质积累^[40-41]。Wu 等^[42]证实 AMPK 通过下调 FTO 促进小鼠成肌细胞 C2C12 的 mRNA m⁶A 甲基化,从而抑制骨骼肌细胞的脂质积累。m⁶A 也可通过 YTHDF1 依赖性途径增强线粒体载体同源蛋

白 2 (mitochondrial carrier homolog 2, MTCH2) 翻译,进而促进猪肌肉中前脂肪细胞的脂肪生成^[43-44]。其人体肌内脂肪与胰岛素抵抗、肥胖密切相关,其会对机体健康产生负面影响。通过调控 mRNA m⁶A 甲基化靶向 MTCH2 来控制骨骼肌细胞脂质沉积可能对肥胖症和 T2DM 的治疗具有重要临床意义。

2.5 脂肪组织代谢的表现转录调控

前体脂肪细胞过度分化或者脂肪细胞体积增大是肥胖的主要原因,而细胞分化主要由分化相关基因的表达调控变化引起。有研究证实,表观转录调控在脂肪生成、脂肪细胞分化及代谢中发挥重要作用,见图 2。Wu 等^[45]发现特异性敲除脂肪组织 FTO 可促进小鼠能量消耗,并抑制高脂肪饮食 (high fat diet, HFD) 诱导的肥胖。脂肪组织 FTO 的缺乏升高了 HIF1 α mRNA m⁶A 水平,经 YTHDC2 识别后促进翻译并增加其蛋白含量,激活产热基因的转录,促进白色脂肪棕色化及产热耗能以抑制肥胖。前体脂肪细胞早期分化为白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞与 CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β) 密切相关,而 miRNA130 和 miRNA155 可靶向抑制 C/EBP β 。FTO 介导的 m⁶A 去甲基化可下调 miRNA130 和 miRNA155 的表达,从而上调 C/EBP β ,并抑制 UCP1 表达,促进前脂肪细胞向白色脂肪细胞分化,促进了脂质蓄积^[28]。最新研究发现, m⁵C 修饰的 YBX2 和 SMO mRNA 能被 ALYREF (出核接头蛋白) 识别并从细胞核输出到细胞质中,促进 YBX2 和 SMO 蛋白表达,从而分别抑制脂肪生成和促进肌原分化^[46],这些研究为肥胖、骨骼肌功能障碍和代谢紊乱相关疾病的防治提供了潜在的靶点。

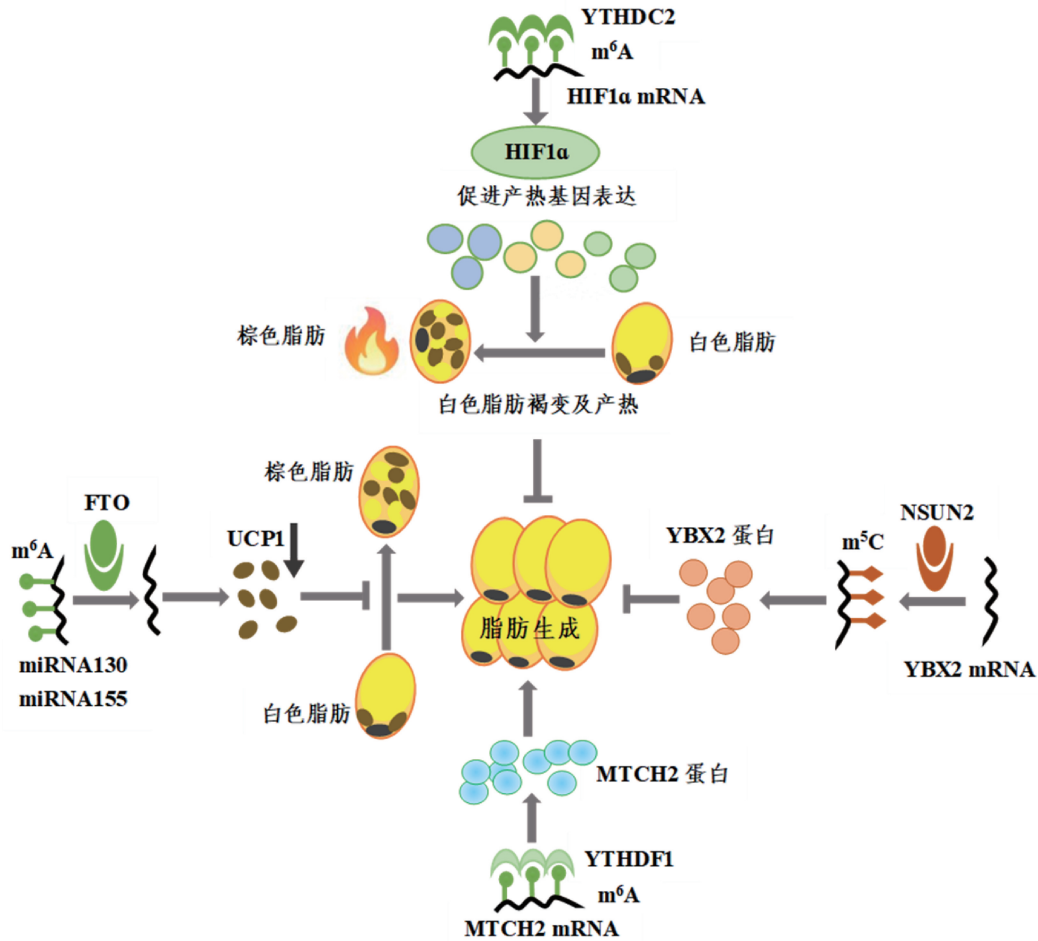


图 2 表观转录修饰在脂肪生成中的作用

3 表观转录与糖脂代谢相关疾病

3.1 表观转录与胰岛素抵抗

当机体摄入过多糖分时,胰腺会分泌大量胰岛素促进胰岛素敏感细胞摄取葡萄糖,长期高胰岛素水平下组织细胞开始出现停止响应胰岛素的现象,即胰岛素抵抗。胰岛素抵抗主要表现为肝脏糖异生增加和肌肉葡萄糖摄取减少,胰岛素分泌受损和胰岛素抵抗都可以导致体内糖代谢紊乱。最近一项研究报告,高脂饮食喂养下小鼠肝脏中主要的m⁶A甲基转移酶 METTL3 和m⁶A水平持续升高,通过腺相关病毒 AAV8 过表达肝脏 METTL3 水平可以促进肝脏脂质蓄积、血清总胆固醇水平升高、胰岛素抵抗和肥胖,而特异性敲除肝脏 METTL3/METTL14 可显著抑制 HFD 小鼠的体重增加,并改善胰岛素抵抗^[31,47]。进一步探索 METTL3 沉默在改善 HFD 诱导的代谢紊乱中的潜在机制,发现敲除 METTL3 可以使脂质

和葡萄糖代谢基因的 RNA 半衰期延长,增加代谢相关基因的稳定性。T2DM 患者肝脏组织也出现类似的表达改变,并且其m⁶A甲基化和 METTL3 水平与胰岛素抵抗指数呈正相关,与胰岛 β 细胞功能指数呈负相关。而且, METTL3 通过调控脂肪酸合酶 mRNA 的m⁶A水平来抑制肝脏胰岛素敏感性,并促进脂肪酸代谢^[48]。因此, METTL3 或 METTL14 表达上调可能是机体胰岛素抵抗的重要因素,而抑制其过度激活可能是肝脏代谢紊乱和肝源性糖尿病防治的新靶点。另外,有研究表明,膳食脂肪可以通过改变 FTO 基因对胰岛素敏感性产生影响,但具体是否涉及表观转录机制仍有待进一步研究^[49]。

3.2 表观转录与非酒精性脂肪肝

NAFLD 是指在没有过量酒精摄入的情况下,大量甘油三酯病理性积聚于肝细胞内,所导致的一种与胰岛素抵抗密切相关的代谢应激性肝损伤^[50]。

这些代谢物诱导肝细胞应激、损伤和死亡,可导致NAFLD经非酒精性脂肪性肝炎发展为肝纤维化,甚至导致肝硬化、肝细胞癌、肝功能衰竭等终末期肝病,严重危害人们的健康。最新研究提示,以 m^6A 为代表的RNA甲基化修饰,可通过调节脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)等脂质合成关键基因的mRNA稳定性,影响肝脏甘油三酯合成和沉积。YTHDC2、FTO、IGF2BP1、IGF2BP2、WTAP、ALKBH5等表观转录相关蛋白都被证实参与了NAFLD的发生发展,但其分子机制仍有待进一步明确^[51-52]。小鼠肝细胞特异性过表达METTL3可以通过减少CD36介导的肝脏游离脂肪酸摄取和趋化因子配体2(chemokine ligand 2, CCL2)诱导的炎症反应来抑制NAFLD的发生发展^[53]。利用高脂高糖饮食、化学物质、基因编辑等方法,C57BL/6J小鼠和大鼠通常被用来构建NAFLD动物模型^[54-55]。用高脂饲料在新西兰兔或者小型猪中复制NAFLD可能更加符合人类的病理生理过程,表观转录修饰是否参与新西兰兔或者小型猪模型NAFLD及其他代谢性疾病目前尚未见报道,其作用机制研究有望进一步揭示NAFLD等代谢性疾病的防治新策略。

4 展望

T2DM、肥胖、冠心病、非酒精性脂肪肝等代谢性疾病的发生率正逐年升高,疾病负担也愈来愈重。糖脂代谢紊乱是糖尿病和肥胖等的重要危险因素和临床表现。表观转录修饰如 m^6A 、 m^1A 、 m^5C 等在转录后水平动态调控基因的表达,从而参与机体的多种生理、病理过程,但目前更多的研究主要关注其在肿瘤中的作用,在机体糖脂代谢中的作用及确切调控机制仍远未阐明。系统、深入地研究表观转录组学在糖脂代谢过程中的动态修饰,可能为代谢紊乱相关疾病的防治提供新的思路和方向。虽然目前有实验证据表明表观转录修饰与糖脂代谢有着密切联系,但是主要以 m^6A 相关研究为主, m^1A 、 m^5C 等其他RNA修饰是否参与糖脂代谢仍有待证实。每种表观转录修饰都有特定的修饰酶、去修饰酶和阅读蛋白,发现疾病特定修饰蛋白的表达变化并明确其病理生理学机制,对疾病的防治和药物的研发均具

有重要的意义。目前,大部分研究只揭示了RNA甲基化水平或相关蛋白表达量与机体代谢水平的关系,其组织特异性的表达与疾病的关系仍未完全明确。真核生物转录生成的pri-RNA需经过首尾修饰及剪接后才能形成成熟的mRNA, m^6A 修饰是如何改变RNA二级结构,参与其转录、剪接、降解和稳定性等的机制还有待明确。在今后的研究中,还应进一步研究不同类型RNA的表观转录修饰方式和基因表达调控机制,以及其与疾病发生发展之间的关系,为寻找代谢性疾病新的生物标志物和防治策略提供新的证据。

参考文献:

- [1] FRYE M, JAFFREY S R, PAN T, et al. RNA modifications: what have we learned and where are we headed? [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(6): 365-372.
- [2] LU N, LI X M, YU J Y, et al. Curcumin attenuates lipopolysaccharide-induced hepatic lipid metabolism disorder by modification of m^6A RNA methylation in piglets [J]. *Lipids*, 2018, 53(1): 53-63.
- [3] ZHONG H, TANG H F, KAI Y. N^6 -methyladenine RNA modification (m^6A): an emerging regulator of metabolic diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(11): 1056-1067.
- [4] ZHANG C, JIA G F. Reversible RNA modification N^1 -methyladenosine (m^1A) in mRNA and tRNA [J]. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2018, 16(3): 151-161.
- [5] DOMINISSINI D, NACHTERGAELE S, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, et al. The dynamic N^1 -methyladenosine methylome in eukaryotic messenger RNA [J]. *Nature*, 2016, 530(7591): 441-446.
- [6] ZHOU H Q, KIMSEY I J, NIKOLOVA E N, et al. $m(1)A$ and $m(1)G$ disrupt A-RNA structure through the intrinsic instability of Hoogsteen base pairs [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(9): 803-810.
- [7] XIONG X S, LI X Y, YI C Q. N^1 -methyladenosine methylome in messenger RNA and non-coding RNA [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 45: 179-186.
- [8] ALRIQUET M, CALLONI G, MARTÍNEZ-LIMÓN A, et al. The protective role of m^1A during stress-induced granulation [J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 12(11): 870-880.
- [9] JIN H, HUO C X, ZHOU T H, et al. m^1A RNA modifica-

- tion in gene expression regulation[J]. *Genes*, 2022, 13(5): 910.
- [10] BOHNSACK K E, HÖBARTNER C, BOHNSACK M T. Eukaryotic 5-methylcytosine (m^5C) RNA methyltransferases: mechanisms, cellular functions, and links to disease [J]. *Genes*, 2019, 10(2): 102.
- [11] WANG Y Y, WANG J, LI X Y, et al. N^1 -methyladenosine methylation in tRNA drives liver tumorigenesis by regulating cholesterol metabolism [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6314.
- [12] ROUNDTREE I A, EVANS M E, PAN T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1187–1200.
- [13] LIU Y H, ZHAO Y L, WU R F, et al. mRNA m^5C controls adipogenesis by promoting CDKN1A mRNA export and translation [J]. *RNA Biol*, 2021, 18(sup2): 711–721.
- [14] LI Q, LI X, TANG H, et al. NSUN2-Mediated m^5C methylation and METTL3/METTL14-Mediated m^6A methylation cooperatively enhance p21 translation [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2587–2598.
- [15] ZHOU W W, WANG C H, CHANG J, et al. RNA methylations in cardiovascular diseases, molecular structure, biological functions and regulatory roles in cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 722728.
- [16] SPENKUCH F, MOTORIN Y, HELM M. Pseudouridine: still mysterious, but never a fake (uridine)! [J]. *RNA Biol*, 2014, 11(12): 1540–1554.
- [17] HUR S, STROUD R M, FINER-MOORE J. Substrate recognition by RNA 5-methyluridine methyltransferases and pseudouridine synthases: a structural perspective [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(51): 38969–38973.
- [18] NOMBELA P, MIGUEL-LÓPEZ B, BLANCO S. The role of m^6A , m^5C and Ψ RNA modifications in cancer: novel therapeutic opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 18.
- [19] KARIJOLICH J, YU Y T. Converting nonsense codons into sense codons by targeted pseudouridylation [J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 395–398.
- [20] WARDLE J, CARNELL S, HAWORTH C M A, et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(9): 3640–3643.
- [21] RANZENHOFER L M, MAYER L E S, DAVIS H A, et al. The FTO gene and measured food intake in 5- to 10-year-old children without obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27(6): 1023–1029.
- [22] WANG X X, WU R F, LIU Y H, et al. m^6A mRNA methylation controls autophagy and adipogenesis by targeting Atg5 and Atg7 [J]. *Autophagy*, 2020, 16(7): 1221–1235.
- [23] BRAVARD A, VIAL G, CHAUVIN M A, et al. FTO contributes to hepatic metabolism regulation through regulation of leptin action and STAT3 signalling in liver [J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12: 4.
- [24] LI K, ZHANG J, YU J J, et al. MicroRNA-214 suppresses gluconeogenesis by targeting activating transcriptional factor 4 [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(13): 8185–8195.
- [25] ZHOU J, WAN J, SHU X E, et al. N^6 -Methyladenosine guides mRNA alternative translation during integrated stress response [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(4): 636–647.
- [26] MO C F, YANG M, HAN X J, 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.
- [27] WU Y R, SHI X Y, MA C Y, et al. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 146.
- [28] YANG Z, YU G L, ZHU X, et al. Critical roles of FTO-mediated mRNA m^6A demethylation in regulating adipogenesis and lipid metabolism: implications in lipid metabolic disorders [J]. *Genes Dis*, 2021, 9(1): 51–61.
- [29] WANG L, SONG L C, WANG N, et al. NADP modulates RNA m^6A methylation and adipogenesis via enhancing FTO activity [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1394–1402.
- [30] DE JESUS D F, ZHANG Z J, KAHRAMAN S, et al. m^6A mRNA Methylation regulates human β -cell biology in physiological states and in type 2 diabetes [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(8): 765–774.
- [31] LIU J, LUO G Z, SUN J, et al. METTL14 is essential for β -cell survival and insulin secretion [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2138–2148.
- [32] MEN L L, SUN J, LUO G Z, et al. Acute deletion of METTL14 in β -cells of adult mice results in glucose intolerance [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(10): 2388–2394.
- [33] YANG Y, SHEN F, HUANG W, et al. Glucose is

- involved in the dynamic regulation of m⁶A in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3):665-673.
- [34] BORNAQUE F, DELANNOY C P, COURTY E, et al. Glucose regulates m⁶A methylation of RNA in pancreatic islets[J]. *Cells*, 2022, 11(2):291.
- [35] LEE C J, SEARS C L, MARUTHUR N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461(1):37-52.
- [36] CHANG E B, MARTINEZ-GURYN K. Small intestinal microbiota: the neglected stepchild needed for fat digestion and absorption[J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(2):235-240.
- [37] ZHU L Y, FU J, XIAO X, et al. Faecal microbiota transplantation-mediated jejunal microbiota changes halt high-fat diet-induced obesity in mice via retarding intestinal fat absorption[J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(1):337-352.
- [38] JABS S, BITON A, BÉCAVIN C, et al. Impact of the gut microbiota on the m⁶A epitranscriptome of mouse cecum and liver[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1344.
- [39] CHEN Q L, RONG P, ZHU S S, et al. Targeting RalGAPα1 in skeletal muscle to simultaneously improve postprandial glucose and lipid control[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(4):eaav4116.
- [40] KURTH-KRACZEK E J, HIRSHMAN M F, GOODYEAR L J, et al. 5' AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 1999, 48(8):1667-1671.
- [41] O'NEILL H M, LALLY J S, GALIC S, et al. AMPK phosphorylation of ACC2 is required for skeletal muscle fatty acid oxidation and insulin sensitivity in mice[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(8):1693-1702.
- [42] WU W C, FENG J, JIANG D H, et al. AMPK regulates lipid accumulation in skeletal muscle cells through FTO-dependent demethylation of N⁶-methyladenosine [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41606.
- [43] BUZAGLO-AZRIEL L, KUPERMAN Y, TSOORY M, et al. Loss of muscle MTCH2 increases whole-body energy utilization and protects from diet-induced obesity[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(7):1602-1610.
- [44] JIANG Q, SUN B F, LIU Q, et al. MTCH2 promotes adipogenesis in intramuscular preadipocytes via an m⁶A-YTHDF1-dependent mechanism[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7):8690-8691.
- [45] WU R F, CHEN Y S, LIU Y H, et al. m⁶A methylation promotes white-to-beige fat transition by facilitating Hif1a translation[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(11):e52348.
- [46] LIU Y H, YANG Y, WU R F, et al. mRNA m⁵C inhibits adipogenesis and promotes myogenesis by respectively facilitating YBX2 and SMO mRNA export in ALYREF-m⁵C manner[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(9):481.
- [47] LI Y H, ZHANG Q Y, CUI G S, et al. m⁶A regulates liver metabolic disorders and hepatogenous diabetes[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18(4):371-383.
- [48] XIE W, MA L L, XU Y Q, et al. METTL3 inhibits hepatic insulin sensitivity via N⁶-methyladenosine modification of Fasn mRNA and promoting fatty acid metabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(1):120-126.
- [49] ZHENG Y, HUANG T, ZHANG X M, et al. Dietary fat modifies the effects of FTO genotype on changes in insulin sensitivity[J]. *J Nutr*, 2015, 145(5):977-982.
- [50] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):908-922.
- [51] ZHOU B, LIU C Z, XU L Y, et al. N⁶-Methyladenosine reader protein YT521-B homology domain-containing 2 suppresses liver steatosis by regulation of mRNA stability of lipogenic genes[J]. *Hepatology*, 2021, 73(1):91-103.
- [52] ZHAO Z C, MENG J X, SU R, et al. Epitranscriptomics in liver disease: basic concepts and therapeutic potential[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3):664-679.
- [53] LI X Z, YUAN B C, LU M, et al. The methyltransferase METTL3 negatively regulates nonalcoholic steatohepatitis (NASH) progression [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):7213.
- [54] VAN HERCK M A, VONGHIA L, FRANQUE S M. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease-A starter's guide[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10):1072.
- [55] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell*, 2021, 184(10):2537-2564.

[收稿日期:2022-09-30]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]