

# m6A 甲基化在非酒精性脂肪肝中的研究进展

浦舒迪<sup>1</sup> 刘怡辰<sup>1</sup> 张晓坤<sup>1</sup> 何家迪<sup>2</sup> 通讯作者 黄曦<sup>1\*</sup>

1 昆明医科大学基础医学院, 云南昆明, 650500;

2 深圳大学总医院麻醉科, 广东深圳, 518055;

**摘要:** 非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是一种常见的慢性肝病, 其发病机制复杂, 涉及多种因素; m6A (N6-methyladenosine, m6A) 修饰是腺嘌呤 (A) 第六个 N 原子发生甲基化, 是 RNA 最常见的甲基化修饰。越来越多的研究表明, m6A 修饰在 NAFLD 的进展中具有重要作用。本文主要通过 m6A 写入器、擦除器和阅读器在 NAFLD 中的作用以及 m6A 通过影响脂质代谢、自噬以及药物作用方面, 阐述了其与疾病的关系。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝; m6A 甲基化

**DOI:**10.69979/3029-2808.24.11.010

## 1 NAFLD 概述

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是一种在人群中广泛流行的慢性肝脏病, 对全球大量人口的健康造成了影响。该疾病谱系包括了一系列病变, 从肝细胞脂肪变性到非酒精性脂肪肝炎 (NASH)。随着病情的进展, NAFLD 及其相关并发症已成为肝脏移植手术的重要指征, 其临床意义和治疗需求日益凸显<sup>[1]</sup>。

m6-甲基腺苷 (m6A) 信使 RNA 甲基化作为一种广泛参与肝脏功能调控及疾病进程的关键基因调控机制, 已引起广泛关注。深入解析基因表达的调控网络, 尤其是 m6A 等 RNA 修饰的作用机制, 贯穿于 NAFLD-NASH-HCC 的整个病理进程, 并进一步展现了其作为潜在治疗靶点的重要性<sup>[2]</sup>。

## 2 m6A 甲基化概述

m6A (N6-methyladenosine, m6A) 修饰是腺嘌呤 (A) 第六个 N 原子发生甲基化, 是 RNA 最常见的甲基化修饰<sup>[3]</sup>。在自然界中, m6A 是指甲基转移到腺嘌呤的 N6 位置, 这经常发生在保守序列 DRACH (D = G/A/U, R = G/A, H = A/U/C) 处, 并富含终止密码子、3' 非翻译区和长内含子。m6A 是真核细胞中最丰富和最重要的转录后修饰之一, 多项研究已经表明 m6A 修饰影响 NAFLD 的发生发展。m6A 修饰在 NAFLD 小鼠模型和游离脂肪酸 (FFA) 处理的肝细胞中增加。因此, 研究 m6A 修饰对于明确 NAFLD 的发病机制和治疗方法是非常重要的。

## 3 NAFLD 中的 m6A 改变

近年来人们认识到 m6A 参与机体脂质代谢过程中扮

演重要角色, 并且 LDs 增加等脂质代谢异常最终会引起 NAFLD 的发生, 但针对 NAFLD 的 m6A 修饰水平的研究仍然缺乏。此前, Li 等人的研究探讨了 NAFLD 患者肝组织中 m6A 修饰水平的变化。他们得出的结果是与对照组相比, NAFLD 组 m6A 总修饰水平明显下降, NAFLD 组有 17 6 个差异修饰的 mRNA 和 44 个差异修饰的 lncRNA。其中 15 个 mRNA 和 7 个 lncRNA m6A 修饰水平上调, 而 161 个 mRNA 和 37 个 lncRNA m6A 修饰水平下调; GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析显示差异修饰的 mRNA 主要富集于能量代谢、转录调控、翻译调控等生物学过程<sup>[3]</sup>。他们的研究表明与正常肝组织相比, NAFLD 患者肝中 m6A 甲基化修饰均发生了显著改变, 证明 m6A 可能在 NAFLD 的发生、发展过程中发挥重要作用。

## 4 m6A 在 NAFLD 中的作用

m6A 甲基化由甲基转移酶 (也称为写入器)、去甲基化酶 (也称为擦除器) 和甲基化阅读蛋白 (也称为阅读器) 协调, 它们以特定的方式改变 RNA m6A 甲基化水平。其中写入器包括核心甲基转移酶成分 (METTL3、METTL14 和 METTL16) 及其辅因子 (WTAP、RBM15/15 B、CBL1/HAKAI、VIRMA/KIAA1429 和 ZC3H13), mRNAs 上的 m6A 标记主要通过写入器实现共转录沉积; 擦除器包括 FTO、ALKBH5、ALKBH3 和 ALKBH1, 能够去除 m6A 修饰; 阅读器包括五种含 YTH 的蛋白质: 异质核糖核蛋白 (hnRNP)、胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 (IGF2BP)、脆性 X 智力低下蛋白 (FMRP)、真核起始因子 3 (eIF3)、HuR、CNBP、SND1 和 PRRC2A, 他们能够识别和解释不同转录本上的 m6A 位点来调节靶 mRNA<sup>[4]</sup>。因此, m6A 能

能够通过写入器、擦除器和阅读器等多种修饰途径来影响NAFLD的进程。

#### 4.1 m6A 写入器在 NAFLD 中的作用

m6A 写入器包括核心甲基转移酶成分(METTL3、METTL14 和 METTL16)及其辅因子(WTAP、RBM15/15 B、CBL1/HAKAI、VIRMA/KIAA1429 和 ZC3H13)。在这些 m6 A 甲基转移酶中,METTL3 和 METTL14 对 NAFLD 具有最显著的作用。m6A-METTL 复合物的核心亚单位 METTL3 包含唯一的甲基转移酶催化结构域,并与 METTL14 相互作用形成 m6A-METTL 复合物,命名为异二聚体 METTL3/METTL14。METTL14 为 METTL3 提供功能支持,并与之结合形成 m6A-METTL 复合物。

越来越多的研究发现,METTL3 促进非酒精性脂肪肝病型肝细胞癌(NAFLD-HCC)。将肝细胞特异性 METTL3 敲入会加剧 NAFLD-HCC 形成,而将 METTL3 敲除则产生相反效果。METTL3 的缺失显著下调了与脂质代谢相关的多种 m6A 修饰的 mRNAs 的表达水平。同时,有研究发现 METTL16 的表达水平在体内和体外 NAFLD 模型中显著增加,并进一步上调人肝癌细胞中致脂基因 CIDEA 的表达水平<sup>[5]</sup>。然而相反的是,肝细胞特异性 METTL3 的缺失通过增强 CD36 介导的肝脏游离 FA 摄取和 CCL2 诱导的炎症而促进 NAFL 至 NASH 的进展,而肝脏 METTL3 的上调通过抑制 CD36 和 CCL2 的表达而防止 NASH 进展。因此 METTL3 被认为是以前未被认识到的 NAFL-NASH 转换的抑制因子。总之,这些数据表明,m6A 写入器通过影响 m6A 修饰在 NAFLD 中起重要作用。然而,上述证据中尚存在分歧,因此需要更多的研究来证实 m6A 写入器在 NAFLD 中更详细的机制。

#### 4.2 m6A 擦除器在 NAFLD 中的作用

m6A 擦除器包括 FTO、ALKBH5、ALKBH 3 和 ALKBH 1,能够去除 m6A 修饰<sup>[14, 15]</sup>。这些脱甲基酶都是 ALKB 双加氧酶家族的成员,由非血红素 Fe(II)/ $\alpha$ -酮戊二酸依赖性双加氧酶组成。其中去甲基化酶 FTO 与 NAFLD 关系最密切。

越来越多的研究发现 FTO 在 NAFLD 患者和动物模型中显著表达,提示 FTO 可能在 NAFLD 中发挥重要作用。有实验表明,与健康对照组相比,NAFLD 患者 FTO 水平升高,这些变化在健康对照组和 NAFLD 组之间有显著性差异,而在 NAFLD 组和 NASH 组之间没有差异。FTO 可以

通过去甲基化 m6A 位点来稳定甾醇调节元件结合转录因子 1 (SREBF1) 和碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)这两种主要的生脂转录因子的 mRNAs。内分泌干扰物(EDCs)的暴露与肥胖、NAFLD 和其他脂代谢疾病的诱发密切相关,EDCs 暴露导致整体 m6A 水平降低,但 FTO 表达显著增加<sup>[31]</sup>。此外有研究表明,肝中 ALKBH1 表达水平随着肝脂肪变性显著下调,同时肝细胞中 ALKBH1 的缺失加速了饮食诱导的肝脂肪变性和代谢功能障碍<sup>[6]</sup>。ALKBH5 通过恢复 VPS11 依赖性自噬通量来减轻肝脏脂质沉积,同时绿原酸能够通过抑制 ALKBH5 活性来调节自噬,从而缓解肝脏脂肪变性。

#### 4.3 m6A 阅读器在 NAFLD 中的作用

m6A 阅读器包括五种含 YTH 的蛋白质:异质核糖核蛋白(hnRNP)、胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(IGF2BP)、脆性 X 智力低下蛋白(FMRP)、真核起始因子 3(eIF3)、HuR、CNBP、SND1 和 PRRC 2A。m6A 阅读蛋白是不可或缺的 m6A 结合蛋白,识别并结合特定的 RNA 序列,并调节许多 RNA 生命周期活动。根据 m6A 识别机制,这些 m6A 阅读器可分为 3 组:直接阅读器、转换阅读器和间接阅读器。直接阅读器由 eIF3、含 YTH 结构域的蛋白质和 PRRC 2A 组成;转换阅读器包括包含 hnRNPG、hnRNPC 和 hnRNPA2B1 的 hnRNPs 和 IGF2BP,包括 IGF2BP1、IGF2BP2 和 IGF2BP3;而间接阅读涉及脆性 X 精神发育迟滞蛋白。

有研究发现,与健康对照组相比,YTHDC1、YTHDC2、IGF2BP1、HNRNPC 和 HNRNPA2B1 减少,而 EIF3H 显著增加。HNRNPC 和 HNRNPA2B1 的表达水平与体脂指数相关,RBM15、YTHDC2、HNRNPC、HNRNPA2B1 和 EIF3H 与脂肪变性相关。同时,YTHDC2 在肥胖小鼠和 NAFLD 患者的肝脏中显著下调,在瘦小鼠肝脏中抑制 YTHDC2 导致 TG 积累,而在肥胖小鼠肝脏中异位过表达 YTHDC2 可改善肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗。YTHDC2 可以结合致脂基因的 mRNA,包括甾醇调节元件结合蛋白 1c、脂肪酸合酶、硬脂酰辅酶 a 去饱和酶 1 和乙酰辅酶 a 羧化酶 1,以降低它们的 mRNA 稳定性并抑制基因表达<sup>[7]</sup>。这些结果表明 m6A 阅读器在 NAFLD 中起着重要作用,其作用机制复杂,仍需进一步的研究。

### 5 通过 m6A 治疗 NAFLD

m6A 对脂质代谢的影响对 NAFLD 有深远的治疗意义。

Ming 等的研究表明, m6A 修饰升高有效抑制肝脏脂质积累, 而 m6A 修饰的收缩导致肝脏脂质沉积。近年的研究发现了许多可以为 m6A 修饰导致的 NAFLD 提供治疗的天然药物。铁下垂是细胞死亡的重要途径之一, 并在 NAFLD 进展中扮演关键角色。有研究发现, 源自熊果的天然抗氧化剂熊果苷 (ARB) 能抑制铁下垂, 并改善高脂饮食引起的 NAFLD。ARB 通过调节 FTO 影响 SLC7A11 基因的甲基化, 进而减轻 NAFLD。FTO/SLC7A11 轴可以作为 NAFLD 治疗的潜在靶标<sup>[3]</sup>。绿原酸 (CGA) 是一种天然存在的植物成分, 具有减轻肝脏脂质沉积的生物活性的作用。Meng 等人利用高脂饮食诱导的小鼠 NAFLD 模型, 探究了 CGA 对肝脏脂质积累的作用, 证实口服 CGA 能减轻 HFD 引起的肝脏脂质沉积。CGA 通过特异性结合 ALKBH5 并抑制其 m6A 甲基化酶活性, 降低了 NAFLD 活性评分, 增强了肝脏自噬, 减轻了肝细胞损伤<sup>[8]</sup>。这些发现强调了对 m6A 修饰的调节在肝脏脂质代谢中的有益作用, 可能保护肝脏免受脂质代谢紊乱的影响, 进而改善 NAFLD 的发生和进展。

## 6 结论与展望

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种复杂的多因素疾病, 通过间接调节新陈代谢来影响肝脏免疫成分。尽管近年来对 NAFLD 的研究已经取得了显著进展, 但仍然还面临着许多挑战。越来越多的研究表明, m6A 修饰在 NAFLD 的进展中具有重要作用, 深入研究这一机制并探索其在治疗 NAFLD 中的潜在临床意义至关重要。我们在本文中强调了 m6A 修饰在疾病进程中的关键作用, 全面阐述了 NAFLD 的特征以及 m6A 在 NAFLD 中的作用、机制和潜在临床意义的最新研究结果。然而, m6A 调节因子在 NAFLD 中的具体功能和作用机制仍显复杂, 且尚未完全明晰。目前对于 NAFLD 中 m6A 修饰的研究仍处于探索阶段, 甚至有相同的调节因子在不同情况下可能呈现相反的效果。此外, m6A 调节因子还可能在 NAFLD 的不同病理阶段协同发挥作用。综上所述, m6A 修饰在 NAFLD 中的决定性作用亟需进一步探索, 以期全面理解 m6A 修饰在 NAFLD 中的功能机制及其临床应用潜力。

## 参考文献

[1]Liu B,Wang X.,Wu N.,et al.Hub Genes Involve

d in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Hepatocellular Carcinoma[J].Curr Med Chem,2024.

[2]Li S.,Mehal W.Z.,Ouyang X.RNA modifications in the progression of liver diseases:from fatty liver to cancer[J].Sci China Life Sci,2024,67(10):2105-19.

[3]Jiang T.,Xiao Y.,Zhou J.,et al.Arbutin alleviates fatty liver by inhibiting ferroptosis via a FTO/SLC7A11 pathway[J].Redox Biol,2023,68:102963.

[4]de Crécy-Lagard V.,Boccaletto P.,Mangleburg C.G.,et al.Matching tRNA modifications in humans to their known and predicted enzymes[J].Nucleic Acids Res,2019,47(5):2143-59.

[5]Tang J.,Zhao X.,Wei W.,et al.METTL16-mediated translation of CIDEA promotes non-alcoholic fatty liver disease progression via m6A-dependent manner[J].PeerJ,2022,10:e14379.

[6]Luo L.,Liu Y.,Nizigiyimana P.,et al.DNA 6mA Demethylase ALKBH1 Orchestrates Fatty Acid Metabolism and Suppresses Diet-Induced Hepatic Steatosis[J].Cell Mol Gastroenterol Hepatol,2022,14(6):1213-33.

[7]Zhou B.,Liu C.,Xu L.,et al.N(6)-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.

[8]Meng F.,Song C.,Liu J.,et al.Chlorogenic Acid Modulates Autophagy by Inhibiting the Activity of ALKBH5 Demethylase,Thereby Ameliorating Hepatic Steatosis[J].J Agric Food Chem,2023,71(41):15073-86.

基金项目: 云南省教育厅项目《人参皂苷 CK 通过 m6A 修饰调控自噬改善非酒精性脂肪肝》(编号 2023Y0607)