表观“三重奏”：DNA、蛋白、RNA甲基化如何操控心血管疾病命运？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40662.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

表观“三重奏”：DNA、蛋白、RNA甲基化如何操控心血管疾病命运？。
近日，哈尔滨医科大学张勇、杨宝峰团队在Frontiers of Medicine发表综述《不同甲基化修饰在心血管疾病中的作用》（Roles of different methylation modifications in cardiovascular disease）。研究系统梳理DNA甲基化、蛋白质甲基化、RNA N6-甲基腺嘌呤（m6A）甲基化三类修饰的生物学机制，全面解析其在缺血性心脏病、心肌肥厚、心力衰竭、动脉粥样硬化四大心血管疾病中的调控作用，阐明三类甲基化间的交叉互作网络，并汇总相关临床转化进展，为心血管疾病的表观遗传机制研究及靶向诊疗策略开发提供重要理论参考。

心血管疾病是全球致死、致残的首要病因，尽管预防、诊断及早期干预手段持续进步，但其发病机制尚未完全阐明。近年研究证实，甲基化修饰作为核心表观遗传调控方式，具备可遗传性与可逆性，深度参与心血管疾病的发生、发展进程。目前学界多聚焦于单一甲基化类型研究，缺乏对三类甲基化的系统性整合分析，且RNA（m6A）甲基化在心血管领域的探索仍较薄弱。因此，系统解析三类甲基化修饰的基础功能、疾病调控作用、互作关系及临床价值，对揭示心血管疾病深层发病机制、开发新型干预手段具有重要意义。

哈尔滨医科大学张勇、杨宝峰等通过系统总结和分析近年来甲基化修饰在心血管领域的研究进展，概述了三类甲基化修饰的基本特征，阐明其在重大心血管疾病中的作用，并探讨不同甲基化之间的交叉互作及临床应用价值。

研究团队首先对DNA甲基化、蛋白质甲基化和RNA m6A修饰的生物学过程进行了简要概述。DNA甲基化由DNA甲基转移酶（DNMT1、DNMT3A、DNMT3B）催化，通常在CpG岛区域通过高甲基化抑制基因表达；蛋白质甲基化主要涉及组蛋白H3和H4尾部赖氨酸、精氨酸的甲基化，通过改变染色质结构调控转录；m6A RNA甲基化是真核生物mRNA最主要的内部修饰，由甲基转移酶（如METTL3/METTL14/WTAP）、去甲基酶（如FTO/ALKBH5）和阅读蛋白（如YTH家族等）动态调控，影响mRNA的翻译、降解与稳定性。

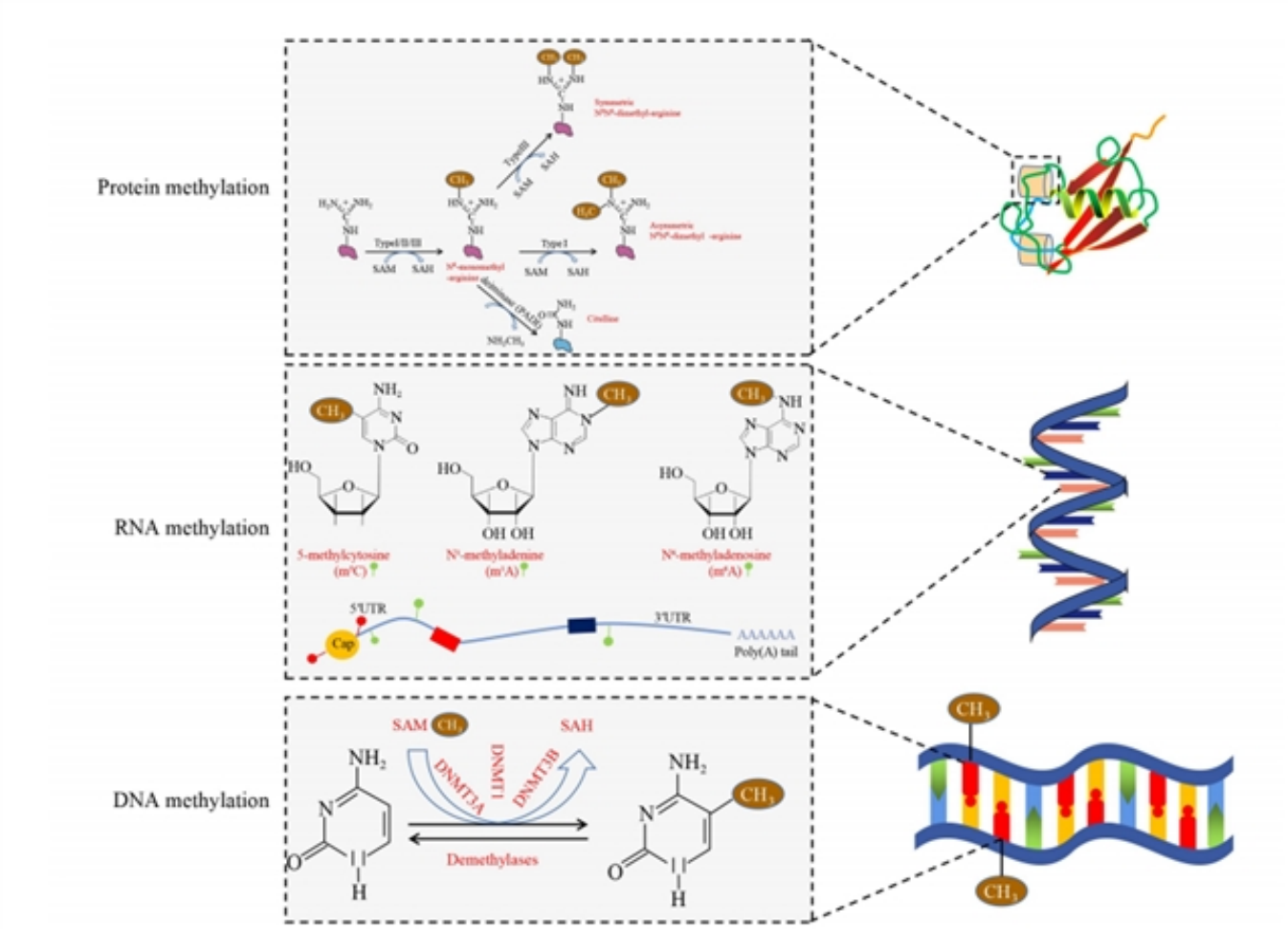


图1 甲基化修饰基础的通用示意图。DNA甲基化由DNMTs介导，该酶将甲基基团从S-腺苷甲硫氨酸（SAM）转移至CpG胞嘧啶。RNA甲基化主要包括N6-甲基腺嘌呤、N1-甲基腺嘌呤和C5-甲基胞嘧啶。蛋白质甲基化主要发生在组蛋白N端尾部的翻译后修饰过程中。

随后，研究人员系统总结了三类甲基化修饰在四种重大心血管疾病中的病理作用。在缺血性心脏病中，DNA高甲基化（如Sirt1）、蛋白质精氨酸甲基转移酶4（PRMT4）上调及甲基转移酶样蛋白3（METTL3）介导的m6A修饰共同促进心肌损伤，而AlkB同源物5（ALKBH5）则发挥保护作用。在心肌肥厚中，肥厚相关基因启动子低甲基化、抑制性组蛋白甲基化修饰减弱以及METTL3/YTHDF2通路的失衡参与了疾病进展。在心力衰竭中，肌浆网钙ATP酶2a（SERCA2a）启动子高甲基化、组蛋白H3第4位赖氨酸的三甲基化修饰（H3K4me3）下调及FTO/m6A通路异常是钙稳态失衡和心功能恶化的关键事件。在动脉粥样硬化中，DNA低甲基化、精氨酸甲基化产物ADMA以及METTL14/METTL3介导的炎症反应共同促进了血管病变。

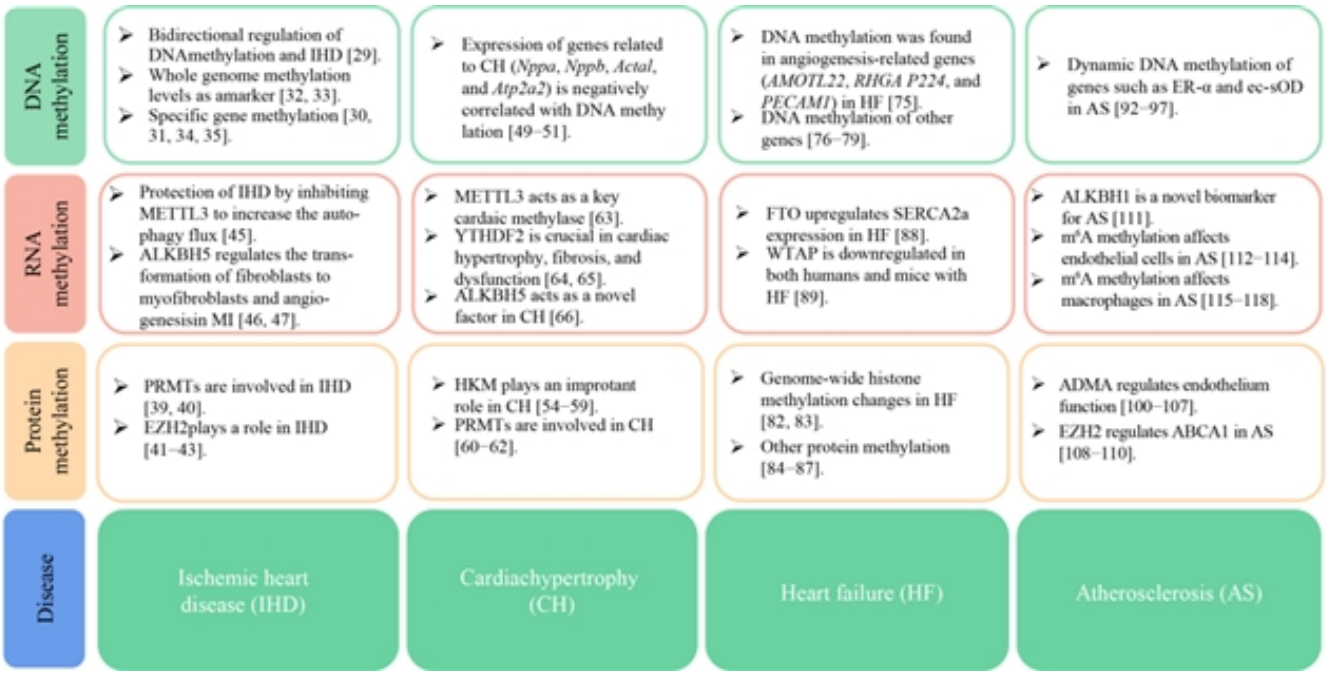


图2 心血管疾病中的甲基化修饰。近年来DNA、RNA和蛋白质甲基化在心血管疾病（包括缺血性心脏病、心肌肥厚、心力衰竭和动脉粥样硬化）中的相关机制。

更重要的是，研究系统阐述了三类甲基化修饰之间的交叉互作网络。DNA甲基化与组蛋白甲基化相互调控（如组蛋白H3第36位赖氨酸三甲基化修饰（H3K36me3）招募DNMT3）；DNA甲基化与RNA甲基化通过甲基化酶彼此影响（如ALKBH5调控DNMT3B mRNA稳定性）；组蛋白甲基化与RNA甲基化密切关联（如H3K36me3引导m6A沉积，PRMT3甲基化METTL14）。三类修饰共同构成复杂的表观调控网络，在心血管疾病中发挥协同或拮抗作用。

在临床应用方面，外周血DNA甲基化特征及白细胞m6A水平可作为心血管疾病风险的潜在生物标志物。靶向治疗领域，基于CRISPR-dCas9-DNMT3A/3L的PCSK9基因沉默策略已在临床前模型中显著降低低密度脂蛋白胆固醇，针对DNMT、EZH2及m6A调控因子的小分子抑制剂也已进入临床前研究阶段。

表1 心血管疾病中潜在的表观遗传靶点及正在进行的临床试验

Category	Epigenetic target/marker	Related disease	Mechanism/role	Phase/type of study	References
DNA methylation	Vitamin B_{12}, CBS, transaminase, oxidase methylation	MI	Hypermethylation in leukocytes linked to increase MI risk	Observational cohort study	[234]
	GDF-15 methylation	MI	Expression level correlated with DNA methylation in peripheral blood	Clinical biomarker study	[235]
	Zinc Finger Homeobox (cg07786668), SMARCA4 (cg17218495)	MI	DNA methylation significantly associated with MI independent of risk factors	Epigenome-wide Association study	[236]
	Multiple DMPs	CHD	Blood DNA methylation signatures linked to CHD beyond traditional risk factors	Multi-cohort analysis	[237]
	EAA	Atherosclerosis	Accelerated epigenetic aging predicts future risk	Longitudinal cohort study (CARDIA)	[238]
	PCSK9 (CRISPR-dCas9–DNMT3A/3L-KRAB fusion)	Familial hypercholesterolemia	Permanent, reversible silencing of PCSK9; ~70% LDL-C reduction in NHPs	Phase I clinical trial for safety and efficacy	[239]
	PCSK9 (Chroma Medicine EE platform)	Hypercholesterolemia	Durable single-dose silencing; ~68% LDL-C reduction in NHPs	Preclinical to early clinical pipeline	[240]
Protein methylation	PRMT4/CARM1	MI	PRMT4 promotes apoptosis	Preclinical study	[103]
	PRMT5	Acute MI, stable CAD	PRMT5 linked to AMI risk	Clinical biomarker study	[104]
	EZH2 (H3K27me3 writer)	Atherosclerosis	MALAT1–EZH2 axis promotes apoptosis/inflammation; represses ABCA1	Preclinical study	[185–186]
RNA m^6A methylation	METTL3 (m^6A writer)	MI, CH	Promote apoptosis, inflammation, endothelial dysfunction	Preclinical study	[113,134]
	ALKBH5 (m^6A eraser)	MI, peripheral arterial disease	Stabilizes ErbB4, WNT5A mRNAs; enhances angiogenesis	Preclinical study	[114–115]
	FTO (m^6A eraser)	HF	Reduces m6A, restores SERCA2a expression, cardioprotective	Preclinical study	[160]
	METTL14 (m^6A writer)	Atherosclerosis	METTL14 elevates the expression of FOXO1; METTL14 increases the formation of mature miR-19a	Preclinical study	[189–190]
	WTAP (m^6A writer complex)	HF	WTAP is reduced in humans with HF	Preclinical study	[161]

本研究系统梳理了DNA、蛋白质和RNA甲基化修饰在心血管疾病中的病理作用及交叉调控机制。文章指出，DNA和蛋白质甲基化研究较为充分，而RNA m6A修饰仍处于早期探索阶段，三类修饰形成的调控网络是极具潜力的诊疗靶点。联合靶向不同甲基化修饰酶可能产生协同治疗效应，放眼未来，单细胞表观组学、循环表观遗传标志物及精准表观编辑药物等方向，将为心血管疾病从对症治疗向表观修复的精准医疗转变提供重要线索。这项综述扩展了学界对心血管疾病表观遗传机制的理解，强调了甲基化修饰网络作为潜在治疗靶点的重要性。（来源：EngineeringJournals微信公众号）

相关论文信息：https://journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-025-1185-8

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
作者：张勇等 来源：《医学科学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发