

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240707.1808.004\(2024-07-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240707.1808.004(2024-07-08))

# m6A 甲基化修饰在骨关节炎中的调控作用\*

刘军豪<sup>1,2</sup>,王 维<sup>1</sup>,陈 松<sup>1</sup>,谢庆云<sup>1,2△</sup>

(1. 中国人民解放军西部战区总医院,成都 610083;2. 西南交通大学医学院,成都 610031)

**[摘要]** N6-甲基腺嘌呤(m6A)是由腺嘌呤第6位氮原子发生甲基化而产生。m6A甲基化修饰是RNA最为普遍的内部修饰,修饰过程主要依赖m6A相关的酶,包括甲基转移酶、去甲基化酶、结合蛋白。而甲基转移酶复合物(MTC)的核心结构是甲基化转移酶3(METTL3)。骨关节炎(OA)发病机制错综复杂,各种因素相互影响。本文总结了m6A甲基化修饰与其相关酶的作用机制,并从软骨细胞、蛋白酶、细胞因子及信号通路方面阐述了OA的发病机制,着重介绍了m6A甲基化修饰中METTL3对OA的调控作用。旨在为OA的发病机制提供新的视角,为OA的治疗提供新的思路与方法。

**[关键词]** m6A甲基化修饰;甲基化转移酶3;骨关节炎;综述

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)21-3329-06

**Regulatory role of m6A methylation modification in osteoarthritis\***

LIU Junhao<sup>1,2</sup>,WANG Wei<sup>1</sup>,CHEN Song<sup>1</sup>,XIE Qingyun<sup>1,2△</sup>

(1.General Hospital of Western War Zone of PLA,Chengdu,Sichuan 610083,China;2.Medical College, Southwest Jiaotong University,Chengdu,Sichuan 610031,China)

**[Abstract]** N6-methyladenosine (m6A) is produced by methylation of the 6 th nitrogen atom of adenine. The m6A methylation modification is the most common internal modification of RNA, and the modification process mainly relies on m6A-related enzymes, including methyltransferases, demethylases and binding proteins. The core structure of the methyltransferase complex (MTC) is methyltransferase-like 3 (METTL3). The pathogenesis of osteoarthritis (OA) is intricate and complex, and various factors interact with each other. This paper summarizes the mechanism of action of m6A and related enzymes, and elaborates the pathogenesis of osteoarthritis from the aspects of chondrocytes, proteases, cytokines and signaling pathways, emphatically introduces the regulatory role of METTL3 on OA in m6A methylated modification. The aim is to provide new perspectives on the pathogenesis of osteoarthritis in order to provide new ideas and approaches for the treatment of osteoarthritis.

**[Key words]** m6A methylation modification; methyltransferase-like 3; osteoarthritis; review

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰是表观遗传修饰的一种,广泛存在于多种真核生物中,近年来,发现其在肿瘤、干细胞、骨骼疾病等中起着重要作用。骨关节炎(osteoarthritis, OA)因其发病率的不断增高,越来越受到重视,但OA的发病机制错综复杂,尚无最终定论,而将表观遗传学用于探究其发病机制的研究正在逐渐增加。本文阐述了m6A甲基化修饰及其相关酶的作用机制和特点,概述了OA的发病机制,总结了m6A甲基化修饰和甲基化转移酶3(methyltransferase-like 3, METTL3)在OA调控作用中的研究进展。

### 1 RNA的m6A甲基化修饰

根据中心法则,遗传信息是从DNA到RNA,最

终到蛋白,从而调节各种生物过程。表观遗传学是指不改变DNA的基因序列而使基因表达发生可逆和可遗传的变化,主要包括DNA甲基化、RNA修饰、组蛋白修饰等。RNA的内部修饰至今已有100多种<sup>[1]</sup>,其中m6A甲基化修饰是RNA修饰中最为普遍的一种。具体而言,m6A甲基化修饰是在RNA腺嘌呤(腺苷)第6位氮原子发生的甲基化<sup>[2]</sup>。研究表明,RNA的m6A甲基化修饰是一个动态可逆的过程,m6A甲基化修饰不只是一种被动的RNA碱基修饰,而且是一种可以被细胞主动调节的修饰。机体实现其具体过程主要依赖m6A甲基化修饰相关的酶,包括甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白<sup>[2]</sup>。

#### 1.1 甲基转移酶

\* 基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2023YFS0052);中央高校基本科研业务费专项资金(2682022ZTPY036、2682022ZTPY043);四川省中医药管理局面上项目(2023MS215);中国人民解放军西部战区总医院院管课题(2021-XZYG-B07)。△ 通信作者,E-mail: xqingyun@163.com。

甲基转移酶主要有 METTL3、METTL14、WTAP、RBM15、VIRMA、METTL16、ZC3H13,它们共同组成甲基转移酶复合物(methyltransferase complexes, MTC)<sup>[3]</sup>,其中 METTL3 和 METTL14 以 1:1 的比例形成稳定的异二聚体复合物,是 MTC 的核心结构,在 MTC 中,METTL3 与甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)或 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosine homocysteine, SAH)结合<sup>[4]</sup>,发挥其催化活性,促进甲基转移;METTL14 识别底物 RNA 并稳定 METTL3 构象;WTAP 虽不具有甲基化活性,但它与 METTL3/14 异二聚体相互作用,调节 MTC 的活性,提高 m6A 在细胞中的修饰<sup>[5]</sup>;RBM15 与 MTC 结合并将其募集到特定的 RNA 结合位点。VIRMA、METTL16 和 ZC3H13 在甲基化过程中起催化调节作用。可以看出,这些蛋白在生物体中形成有机整体并相互作用,共同执行催化功能,使得 m6A 在细胞内被精确调控。

### 1.2 去甲基化酶

m6A 去甲基化酶通过将 m6A 修饰的碱基去甲基化,从而实现 m6A 修饰的动态可逆过程。目前已知两种类型的 m6A 去甲基化酶:脂肪含量和肥胖相关蛋白(fat-mass and obesity-associated protein, FTO)和 AlkB 同系物 5(AlkB homolog 5, ALKBH5)<sup>[6]</sup>。二者均为非血红素 Fe(II)/ $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG)依赖性 AlkB 家族双加氧酶的同系物<sup>[7]</sup>。FTO 是第一个被鉴定的去甲基化酶,最初被认为是与肥胖相关的基因<sup>[8]</sup>,ALKBH5 在睾丸中高表达,对精子得生成至关重要<sup>[9]</sup>。FTO 介导的去甲基化过程是需要通过 3 种中间体完成的,m6A 首先转化为 N6-羟甲基腺苷(hm6A),然后转化为 N6-甲酰腺苷(f6A),最后还原为 N6-过氧化氢甲基腺苷(oxm6A)<sup>[10]</sup>,相比之下,ALKBH5 则是直接去甲基化而不产生中间体,其通过与核斑点共定位直接将 m6A 去甲基化,从而实现 m6A 甲基化修饰的可逆过程<sup>[11]</sup>。

### 1.3 结合蛋白

m6A 结合蛋白其主要功能是识别 m6A 甲基化修饰后的信息,从而影响被甲基化修饰后的 RNA 的下游生物学效应,包括调节前 mRNA 剪接、mRNA 转录、加工、成熟、核输出、定位、运输、翻译和蛋白稳定<sup>[12]</sup>。结合蛋白主要包括 YTH 家族(YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1、YTHDC2),HNRNP 家族(HNRNPA2B1、HNRNPC、HNRNPG)和 IGF2BP 家族(IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3)<sup>[12-14]</sup>。结合蛋白与 m6A 有直接结合和间接结合两种结合方式<sup>[15]</sup>,直接结合是指具有 RNA 结合结构域的结合蛋白直接与 m6A 结合,主要是 YTH 家族;间接结合是指先通过 RNA 解螺旋暴露 m6A 的结合位点,m6A 再与之结合<sup>[16]</sup>。结合蛋白的作用位点主要在细胞核或细胞质内;细胞核中,YTHDC1 调节 mRNA 的剪接,并影响 mRNA 转运<sup>[17]</sup>,HNRNP 家族调控前体 mRNA(pre-

cursor messenger RNAs, pre-mRNAs) 的选择性剪接及目标 mRNA 的丰度<sup>[16]</sup>;细胞质中,YTHDC2 具有解螺旋结构,可以作用于转录本,以提高 RNA 的翻译效率,降低 mRNA 丰度<sup>[18]</sup>,YTHDF1 和 YTHDF3 有协同作用,影响 mRNA 的翻译效率<sup>[19]</sup>,YTHDF2 能够降低与之结合的靶向 mRNA 的稳定性从而调控其降解<sup>[20]</sup>。IGF2BP 家族蛋白可以从不同方面增强 mRNA 的稳定性并促进翻译过程<sup>[21-22]</sup>。

## 2 OA 发病机制

### 2.1 软骨细胞

软骨细胞肥大、衰老、程序性死亡、自噬都与 OA 的发生、发展密切相关<sup>[23]</sup>。

健康的软骨细胞是静止状态的,可以抵御增殖和肥大,而软骨细胞肥大主要与 Runx-2 相关转录因子和基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)有关<sup>[24]</sup>,且后者与软骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解密切相关。

衰老细胞的特征在于丧失了增殖能力<sup>[25]</sup>,由年龄引起的生理性衰老和由外力引起的病理性衰老都会导致软骨细胞增殖受损,加之软骨细胞在关节发育完成后基本保持静止,所以 OA 中软骨细胞的自我修复能力是很差的。此外,衰老的软骨细胞还分泌炎症因子、趋化因子、MMPs 等衰老相关因子对软骨及周围组织造成损害。

细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)主要包括细胞凋亡、自噬、铁死亡等<sup>[26]</sup>。细胞凋亡可由细胞内信号诱导的内源性通路和由细胞外信号触发的外源性通路激活,两种途径最终均可改变线粒体外膜通透性,形成凋亡体复合物,导致细胞凋亡<sup>[27-28]</sup>;还可由颗粒酶和穿孔素途径直接启动细胞凋亡<sup>[29]</sup>。自噬是分解细胞内的细胞器使之重复利用,是细胞维持内环境稳态的重要机制之一<sup>[30-31]</sup>。mTOR 通路和腺苷酸活化蛋白激酶(Amp-activated protein kinase, AMPK)通路是参与自噬调节的两条重要途径,其中 mTOR 通路负性调控自噬<sup>[32]</sup>,AMPK 通路正性调控自噬。研究发现,生理状态下,自噬对软骨细胞生物学功能维持至关重要<sup>[33]</sup>,自噬异常可能会导致 OA 的发生<sup>[34]</sup>。铁死亡过程中,一方面,铁的积累增加了活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,从而诱导线粒体外膜上脂质的过氧化,加速 PCD<sup>[35-36]</sup>;另一方面,还会导致 MMP-13 的表达水平增加,从而加速 OA 发生<sup>[37]</sup>。

### 2.2 蛋白酶

ECM 的降解,以及由于衰老、肥胖、创伤等原因导致的软骨细胞合成和分解代谢失衡,造成的软骨丢失,被认为是促进 OA 进展的重要因素。

在衰老、机械应力、损伤等刺激下,软骨细胞、滑膜细胞、白细胞等会产生白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-

IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )等炎症介质,然后刺激 MMPs、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTs)等蛋白酶,从而破坏关节软骨<sup>[38]</sup>。MMPs 是参与 ECM 降解的最主要蛋白酶<sup>[39]</sup>,其中 MMP-13 是最有效的胶原蛋白降解酶,且对蛋白聚糖也有降解作用;此外,由滑膜细胞产生的 MMP-1,也能降解胶原蛋白<sup>[40-42]</sup>。ADAMTs 是具有血小板结合蛋白基序的金属蛋白酶,其中最主要的是 ADAMTs-4、ADAMTs-5,主要功能是降解蛋白多糖,MMPs 和 ADAMTs 的过表达会引起关节软骨的破坏,从而引发 OA<sup>[43]</sup>。

### 2.3 细胞因子

IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  被认为是引发 OA 最主要的细胞因子<sup>[44-46]</sup>,IL-1 $\beta$  是负责降解软骨的破坏因子,可以引发一系列下游效应,引发关节炎症,可以刺激细胞产生 MMPs、ADAMTs 等蛋白酶,分解 ECM 和关节软骨;也可以产生一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等炎症介质,刺激滑膜血管增生,引起滑膜炎;还可以诱导滑膜细胞、软骨细胞产生 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等炎症介质协同加强 IL-1 $\beta$  作用。TNF- $\alpha$  是主要的炎症反应因子,不但可以刺激细胞产生 MMPs 降解 ECM,而且能抑制 ECM 的合成;还可以促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达<sup>[47]</sup>,导致滑膜、软骨下骨血管增生,诱发炎症;还能下调调节蛋白激酶 CK2 活性,导致软骨细胞凋亡。

### 2.4 信号通路

在 OA 发病过程中,涉及众多的信号通路,在 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)通路中<sup>[48]</sup>,Wnt 负责启动信息,而  $\beta$ -catenin 负责传递信息,Wnt 激活下游 Wnt1 诱导信号通路蛋白 1(WNT1 inducible signaling pathway protein 1, WISP-1),从而刺激细胞产生 MMPs,降解软骨。Notch 通路<sup>[49-51]</sup> 决定软骨细胞是合成还是降解。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)/CXC 趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor type 4, CXCR4)通路通过上调 MMPs 家族中的 MMP-3 和 MMP-13 的表达水平,参与软骨分解;Erk 通路被激活可诱发软骨下骨硬化;过表达 VEGF 可诱发滑膜炎。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)<sup>[52]</sup> 负责调控软骨细胞的代谢,其中 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路调节细胞裂解、p38MAPK 通路诱导细胞产生 MMPs 降解 ECM,细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein, Erk)1/2 通路导致软骨细胞肥大。

## 3 m6A 甲基化修饰与 OA

有研究<sup>[53]</sup>表明,在 IL-1 $\beta$  诱导的小鼠软骨细胞退

变模型中,METTL3 mRNA 水平较正常小鼠软骨细胞明显提高,而 ALKBH5、FTO、METTL14 mRNA 水平与正常小鼠软骨细胞比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这说明主要是 METTL3 在 OA 中发挥作用。

### 3.1 METTL3 通过 PCD 调控 OA

METTL3 介导的 m6A 甲基化修饰通过减弱 RNA 稳定性来降低自噬相关蛋白的表达<sup>[54]</sup>。抑制 METTL3 增强了成纤维样滑膜(fibroblast-like synoviocytes, FLS)细胞中的自噬通量,抑制了衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的表达。靶向抑制 METTL3 可以减轻 FLS 细胞的衰老并限制 OA 的发展,说明 METTL3 可以通过自噬机制,加速细胞衰老和 OA 进展。

SHI 等<sup>[55]</sup>证明了 60S 核糖体蛋白 L38(60S ribosomal protein L38, RPL38)通过调节 METTL3 介导的信号转导抑制因子 2(suppressors of cytokine signaling 2, SOCS2),调控 OA 中软骨细胞的炎症和凋亡,该研究发现,在 OA 软骨细胞中 RPL38 上调、SOCS2 下调,RPL38 直接与 METTL3 相互作用抑制 SOCS2 的表达,而沉默 RPL38 或过表达 SOCS2 均可减弱 IL-1 $\beta$  诱导的软骨细胞凋亡、炎症因子分泌和 ECM 降解。HE 等<sup>[56]</sup>也通过实验证明 METTL3 通过 m6A/YTH 结构域家族蛋白 1(YTH domain family protein1, YTHDF1)/B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)通路,从而抑制 TNF- $\alpha$  诱导的软骨细胞自噬。

### 3.2 METTL3 通过蛋白酶调控 OA

LIU 等<sup>[53]</sup>发现抑制 METTL3 后 MMP-13 mRNA 水平减少,蛋白聚糖 mRNA 水平增加,说明抑制 METTL3 可以减少胶原蛋白的降解,促进蛋白聚糖的合成。REN 等<sup>[57]</sup>发现 METTL3 结合了 LINC00680 的 m6A 甲基化修饰位点以上调 LINC00680 的表达,LINC00680/m6A 复合物通过与沉寂信息调节因子(SIRT1) mRNA 3'-UTR 上的 m6A 位点结合,增强了 SIRT1 mRNA 的稳定性,LINC00680/m6A/SIRT1 mRNA 复合物调节 OA 中软骨细胞的增殖和 ECM 降解,从而参与 OA 的发病进展。

### 3.3 METTL3 通过细胞因子调控 OA

在 IL-1 $\beta$  诱导的小鼠软骨细胞退变模型中,抑制 METTL3 表达可明显降低 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子表达,并下调核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路活性,抑制凋亡,LIU 等<sup>[53]</sup>证明了 METTL3 可以调节软骨细胞的炎症因子表达,参与炎症反应从而影响 OA 的发展。

### 3.4 METTL3 通过信号通路调控 OA

不同程度变性的人终板软骨中 METTL3 的表达

水平和 m6A 甲基化修饰水平存在明显差异<sup>[58]</sup>,说明 METTL3 介导的 m6A 甲基化修饰与人终板软骨的变性密切相关,研究中,METTL3 通过 m6A 甲基化修饰促进 miR-126-5p 表达水平上调,而当抑制 METTL3 表达时,miR-126-5p 成熟过程被阻断,又明显缓解了 IL-1 $\beta$  诱导的细胞变性,增强了终板软骨细胞的抗炎能力。METTL3 还通过调节靶基因磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 2(phosphoinositide 3 kinase regulatory subunit, PIK3R2),抑制磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路对终板软骨细胞的保护作用,导致细胞活力和代谢失调,最终导致终板软骨细胞变性<sup>[58]</sup>。此外,METTL3 调控长链非编码 RNA (lncRNA) IGFBP7-OT 及其母体基因胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor-binding protein7, IGFBP7) 的过表达,明显抑制软骨细胞活力,促进软骨细胞凋亡,减少 ECM 成分,从而加速 OA 的发生<sup>[59]</sup>。

METTL3 还通过 Smad 和 MAPK 调节成骨细胞分化和炎症反应,ZHANG 等<sup>[60]</sup>发现抑制 METTL3 可促进 Smad 信号传导负调节剂 Smad7 和 Smurf1 mRNA 的表达和稳定性,从而调节细胞因子、MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,最终参与炎症反应。

4 总结与展望

综上所述,METTL3 通过调控自噬、凋亡等细胞程序性死亡,调控 MMP-13 表达及 ECM 降解,调控 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子表达,调控靶基因和相关信号通路等机制,参与 OA 的发生、发展。但 OA 的发病机制复杂,METTL3 对 OA 调控也复杂,在调控上游靶基因和信号通路时,或许也同时调控着各种蛋白酶和炎症细胞因子,所以各种机制并非绝对独立,而是相互影响,相互作用,最终共同导致 OA 的发生与进展。

甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白是 m6A 甲基化修饰的关键酶,它们如何执行单独的功能并相互作用尚待阐明,METTL3 在 OA 中是否存在更多的作用机制,m6A 甲基化修饰是否通过微环境影响 OA 的发生、发展,m6A 表现出的不同生物学效应和调控关系究竟是何种原因造成的,m6A 甲基化修饰所涉及的机制及 FTO 或 ALKBH5 是否也参与 OA 进展仍需探索。目前的研究提示,m6A 甲基化修饰可以为 OA 的发病机制提供一个新的视角,充分研究 m6A 甲基化修饰在 OA 中的作用,可以更好地理解和阐述 OA 的发病机制,也可以为其治疗提供新的思路与方法。

参考文献

[1] ROUNDTREE I A, EVANS M E, PAN T, et

al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. *Cell*, 2017, 169 (7): 1187-200.

[2] ZACCARA S, RIES R J, JAFFREY S R. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 608-624.

[3] DENG X, SU R, WENG H, et al. RNA N(6)-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives[J]. *Cell Res*, 2018, 28(5): 507-517.

[4] WANG P, DOXTADER K A, NAM Y. Structural Basis for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(2): 306-317.

[5] 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.

[6] ZHAO W, QI X, LIU L, et al. Epigenetic regulation of m(6)A modifications in human cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 405-412.

[7] GERKEN T, GIRARD C A, TUNG Y C, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase[J]. *Science*, 2007, 318(5855): 1469-1472.

[8] ZHANG X, WEI L H, WANG Y, et al. Structural insights into FTO's catalytic mechanism for the demethylation of multiple RNA substrates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (8): 2919-2924.

[9] ZHENG G, DAHL J A, NIU Y, et al. Sprouts of RNA epigenetics: the discovery of mammalian RNA demethylases[J]. *RNA Biol*, 2013, 10 (6): 915-918.

[10] WU J, XIAO H, WANG T, et al. N(6)-Hydroperoxymethyladenosine: a new intermediate of chemical oxidation of N(6)-methyladenosine mediated by bicarbonate-activated hydrogen peroxide[J]. *Chem Sci*, 2015, 6(5): 3013-3017.

[11] ZHENG G, DAHL J A, NIU Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.

[12] WANG T, KONG S, TAO M, et al. The potential role of RNA N6-methyladenosine in cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 88.

[13] HUANG X, ZHANG H, GUO X, et al. Insulin-

- like growth factor 2 mRNA-binding protein 1 (IGF2BP1) in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2018,11(1):88.
- [14] WANG X, LU Z, GOMEZ A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability [J]. *Nature*, 2014, 505 (7481): 117-120.
- [15] YUE Y, LIU J, HE C. RNA N6-methyladenosine methylation in post-transcriptional gene expression regulation [J]. *Genes Dev*, 2015, 29 (13):1343-1355.
- [16] LIU N, DAI Q, ZHENG G, et al. N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions [J]. *Nature*, 2015, 518(7540):560-564.
- [17] XIAO W, ADHIKARI S, DAHAL U, et al. Nuclear m(6)A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(4):507-519.
- [18] HSU P J, ZHU Y, MA H, et al. Ythdc2 is an N(6)-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis [J]. *Cell Res*, 2017, 27(9):1115-1127.
- [19] LIAO S, SUN H, XU C. YTH domain: a family of n(6)-methyladenosine (m(6)a) readers [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16 (2):99-107.
- [20] SUN J, BIE X M, WANG N, et al. Genome-wide identification and expression analysis of YTH domain-containing RNA-binding protein family in common wheat [J]. *BMC Plant Biol*, 2020, 20(1):351.
- [21] LI Y, XIAO J, BAI J, et al. Molecular characterization and clinical relevance of m(6)A regulators across 33 cancer types [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):137.
- [22] HUANG H, WENG H, SUN W, et al. Recognition of RNA N(6)-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3):285-295.
- [23] MESSINA O D, VIDAL WILMAN M, VIDAL NEIRA L F. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(6):807-813.
- [24] RIM Y A, NAM Y, JU J H. The role of chondrocyte hypertrophy and senescence in osteoarthritis initiation and progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2358.
- [25] JEON O H, KIM C, LABERGE R M, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6):775-781.
- [26] LIU S, PAN Y, LI T, et al. The role of regulated programmed cell death in osteoarthritis: from pathogenesis to therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5364.
- [27] HWANG H S, KIM H A. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11):26035-26054.
- [28] ELMORE S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35 (4): 495-516.
- [29] HIEBERT P R, GRANVILLE D J. Granzyme B in injury, inflammation, and repair [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(12):732-741.
- [30] LEIDAL A M, LEVINE B, DEBNATH J. Autophagy and the cell biology of age-related disease [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20 (12): 1338-1348.
- [31] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):349-364.
- [32] PAL B, ENDISHA H, ZHANG Y, et al. mTOR: a potential therapeutic target in osteoarthritis? [J]. *Drugs R D*, 2015, 15(1):27-36.
- [33] VALENTI M T, DALLE CARBONARE L, ZIPE TO D, et al. Control of the autophagy pathway in osteoarthritis: key regulators, therapeutic targets and therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2700.
- [34] DUAN R, XIE H, LIU Z Z. The role of autophagy in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:608388.
- [35] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):317-331.
- [36] MIAO Y, CHEN Y, XUE F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76:103847.
- [37] TONG L, YU H, HUANG X, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches [J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 60.

- [38] LEE A S, ELLMAN M B, YAN D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain[J]. *Gene*, 2013, 527(2): 440-447.
- [39] SHIOMI T, LEMAÎTRE V, D'ARMIENTO J, et al. Matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs in non-neoplastic diseases[J]. *Pathol Int*, 2010, 60(7): 477-496.
- [40] RUAN G, XU J, WANG K, et al. Associations between knee structural measures, circulating inflammatory factors and MMP13 in patients with knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1063-1069.
- [41] HUANG S, FENG K, REN Y. Molecular modelling studies of quinazolinone derivatives as MMP-13 inhibitors by QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations techniques[J]. *Medchemcomm*, 2019, 10(1): 101-115.
- [42] CHOI J Y, FUERST R, KNAPINSKA A M, et al. Structure-based design and synthesis of potent and selective matrix metalloproteinase 13 inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(13): 5816-5825.
- [43] ÖZLER K. The role of increased synovial fluid A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs4 and serglycin levels in osteoarthritis[J]. *Ir J Med Sci*, 2019, 188(3): 867-872.
- [44] VAAMONDE-GARCÍA C, RIVEIRO-NAVEIRA R R, VALCÁRCEL-ARES M N, et al. Mitochondrial dysfunction increases inflammatory responsiveness to cytokines in normal human chondrocytes[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9): 2927-2936.
- [45] MIN S, WANG C, LU W, et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF- $\alpha$  in knee osteoarthritis patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(10): 2351-2358.
- [46] WOJDASIEWICZ P, PONIATOWSKI A, SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459.
- [47] WANG Y, XU J, ZHANG X, et al. TNF- $\alpha$ -induced LRG1 promotes angiogenesis and mesenchymal stem cell migration in the subchondral bone during osteoarthritis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2715.
- [48] ZHOU Y, WANG T, HAMILTON J L, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(9): 53.
- [49] KOVALL R A, GEBELEIN B, SPRINZAK D, et al. The canonical notch signaling pathway: structural and biochemical insights into shape, sugar, and force[J]. *Dev Cell*, 2017, 41(3): 228-241.
- [50] LIU Z, REN Y, MIRANDO A J, et al. Notch signaling in postnatal joint chondrocytes, but not subchondral osteoblasts, is required for articular cartilage and joint maintenance[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(4): 740-751.
- [51] ZHENG Y, LIU C, NI L, et al. Cell type-specific effects of Notch signaling activation on intervertebral discs: Implications for intervertebral disc degeneration[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5431-5440.
- [52] WANG J, CHEN H, CAO P, et al. Inflammatory cytokines induce caveolin-1/ $\beta$ -catenin signaling in rat nucleus pulposus cell apoptosis through the p38 MAPK pathway[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(3): 362-372.
- [53] LIU Q, LI M, JIANG L, et al. METTL3 promotes experimental osteoarthritis development by regulating inflammatory response and apoptosis in chondrocyte[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(1): 22-27.
- [54] CHEN X, GONG W, SHAO X, et al. METTL3-mediated m(6)A modification of ATG7 regulates autophagy-GATA4 axis to promote cellular senescence and osteoarthritis progression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(1): 87-99.
- [55] SHI L, HU H, SUN P, et al. RPL38 knockdown inhibits the inflammation and apoptosis in chondrocytes through regulating METTL3-mediated SOCS2 m6A modification in osteoarthritis[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(7/8): 977-989.
- [56] HE Y, WANG W, XU X, et al. Mettl3 inhibits the apoptosis and autophagy of chondrocytes in inflammation through mediating Bcl2 stability via Ythdf1-mediated m(6)A modification[J]. *Bone*, 2022, 154: 116182. (下转第 3339 页)