

· 综述 ·

骨质疏松症 m6A 甲基化修饰的研究进展[△]

陈毅, 王耀斌, 牛永康, 夏亚一*

(兰州大学第二医院骨科, 甘肃兰州 730030)

摘要: N6-甲基腺苷是一种可逆的转录后修饰, 在所有真核生物的生命活动中起着重要的调节作用。近年来, 研究发现甲基化通过调控 RNA 的稳定、翻译效率等关键基因, 对骨发育和骨稳态进行调节。本综述总结了目前 m6A 甲基化及其相关调节因子在骨代谢和骨质疏松中的功能作用, 以及 m6A 甲基化相关调控因子作为潜在治疗靶点的重要进展。这些发现将为 m6A 甲基化在骨质疏松症中的深入研究提供新的方向和认识, 也为骨质疏松症的药物治疗提供了新的策略。

关键词: m6A, 骨质疏松, 破骨细胞, 成骨细胞, 骨髓间充质干细胞

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 18-1681-05

Progress of m6A methylation modification in osteoporosis // CHEN Yi, WANG Yao-bin, NIU Yong-kang, XIA Ya-yi. Department of Orthopedics, The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstracts: N6-methyladenosine (m6A) is a reversible post-transcriptional modification that plays an important regulatory role in the life activities of all eukaryotes. In recent years, m6A methylation has been found to regulate bone development and bone homeostasis by modulating key genes such as RNA stabilization and translation efficiency. In this review, we summarize the current functional roles of m6A methylation and its related regulators in bone metabolism and osteoporosis, as well as the important advances of m6A methylation-related regulators as potential therapeutic targets. These findings will provide new directions and insights into the in-depth study of m6A methylation in osteoporosis, as well as new strategies for the pharmacological treatment of osteoporosis.

Key words: m6A, osteoporosis, osteoclasts, osteoblasts, bone marrow mesenchymal stem cells

骨质疏松症是一种以骨代谢异常、骨量减少和骨微结构不完整为特征的全身性慢性代谢性疾病, 从而增加了骨质疏松性骨折的风险^[1, 2]。骨质疏松症患者骨代谢异常主要源于破骨细胞功能亢进, 成骨细胞数量和活性降低^[3, 4]。近来, 有研究发现骨质疏松症相关的新的分子机制与表观遗传修饰有关^[5, 6]。由于基因与环境的相互作用, 各种环境因素可以触发不同的表观遗传过程, 从而调节基因转录^[7, 8]。迄今为止, 已经报道了多种细胞的 RNA 化学修饰, 其中 m6A 是最常见的 RNA 修饰, 核苷转录后修饰对 RNA 的正常功能起着重要作用。m6A 是在腺嘌呤的第 6 号氮原子上进行甲基化修饰, 且修饰是一种新的可逆的表观转录组标志, 在骨发育和骨代谢中起重要作用^[9, 10]。本文通过详细地综述 m6A 甲基化修饰的主要特点及其机制, 总结了当前 m6A 甲基化和相关调

节因子在骨发育中的功能作用, 及其作为骨质疏松症潜在治疗靶点的最新进展。

1 m6A 甲基化修饰

m6A 甲基化修饰过程是动态可逆的, 涉及三种关键的分子, 即 m6A 甲基转移酶 (写入器)、去甲基化酶 (擦除器) 和 m6A 识别因子 (读取器), 它们分别可以添加、去除和识别 m6A 位点, 对人体组织和细胞的正常生物过程和发育至关重要^[11, 12]。甲基化酶主要启动 m6A 修饰过程, 包括甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样 14 (methyltransferase-like 14, METTL14)、Wilm 肿瘤相关蛋白 (Wilms tumor associated protein, WTAP) 等。去甲基化酶, 包括 ALKB 同源物 5 (ALKB homo-

DOI:10.20184/j.cnki.issn1005-8478.100632

△ 基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81874017; 81960403; 82060405); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (编号: CY2021-MS-A07)

作者简介: 陈毅, 博士研究生, 研究方向: 骨质疏松机制研究与关节疾病, (电子信箱) yll15093051719@163.com

*** 通信作者:** 夏亚一, (电子信箱) xyylzu@126.com

log 5, ALKBH5) 和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity associated protein, FTO) 等, 可以逆转 m6A 甲基化^[13, 14]。阅读蛋白包括 YTH 结构域蛋白家族 (YTH domain-containing proteins 1-2, YTHDC1-2 和 YTH domain family 1-3, YTHDF 1-3)、胰岛素样生长因子-2 mRNA 结合蛋白 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins 1-3, IGF2BP 1-3) 等, 它们可以选择性地识别 m6A 修饰^[15, 16]。

2 m6A 甲基转移酶在骨质疏松症中的调节作用

2.1 METTL3

METTL3 在骨骼发育中扮演着重要的角色。通过在小鼠体内选择性敲除 METTL3, Wu 等^[17]发现 METTL3 功能缺失能够引起骨形成能力下降, 且成骨分化受到抑制, 并导致骨髓脂肪细胞增多。此外, 他们还观察到过表达 METTL3 可以改善去卵巢 (ovariectomy, OVX) 小鼠的骨质疏松症。

有研究表明, METTL3 在骨形成中起到了关键作用^[18]。一方面, METTL3 通过介导 m6A 修饰 RUNX2 以及 METTL3/miR-7212-5p/FGFR3 信号轴的调控, 对成骨发育进行关键调节^[19, 20]。另一方面, MAPK 信号传导通路在成骨细胞的增殖、分化和骨代谢中有重要的作用, METTL3 通过对生理和炎症环境中 MAPK 信号传导途径的调控, 与成骨分化和骨形成之间呈正向相关性^[21]。Li 等^[22]首先证实了 miR-99AHG 在未分化的骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 中过表达, 这与成骨分化受到抑制有关, 同时也发现了 miR-99AHG 在过表达 METTL3 的诱导下发生 m6A 甲基化修饰, 从而通过海绵化 miR-4660 促进 BMSCs 的成骨分化。最近的一项研究表明, 高糖高脂饮食可以诱导成骨细胞铁死亡, 这一过程通过激活 METTL3/ASK1-p38 信号通路, 进而引发了糖尿病骨质疏松, 这提示 m6A 甲基化可能在糖尿病骨质疏松的发病机制中发挥重要作用^[23]。METTL3 在骨质疏松症患者和骨质疏松小鼠模型中的异常表达结果进一步加强了其在骨生成中的功能定位^[18]。

然而, 除了上述机制, 有研究发现, METTL3 缺乏也能通过调节髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和 NF- κ B 信号通路来促进成骨分化^[24]。虽然在这些研究中, METTL3 在成骨分化中的调控是相互矛盾的, 但这可能是由于不同类型的间充质干细胞的成骨与不同的信号通路有关。进

一步研究这些信号通路的相互作用和调控机制, 将有助于全面理解成骨的分子调控网络。

通过上述研究, 可以发现, METTL3 在骨形成方面起着重要的作用。这一发现为了解骨质疏松相关的调控机制提供了新的视角, 为骨质疏松症的治疗提供了全新的认识与理解。

2.2 METTL14

在骨生物学方面, METTL14 对脂肪生成具有正向调控作用, 其缺失导致细胞周期阻滞和成脂分化减少。Kobayashi 等^[25]报道 WTAP、METTL3 和 METTL14 通过加速细胞周期转变过程促进脂肪形成。Wang 等^[26]研究发现, METTL14 的含量在骨质疏松症患者和 OVX 小鼠骨组织中下降, 在体内和体外实验中, 过表达 METTL14 可增加小鼠骨量, 促进成骨, 抑制骨丢失。其机制为 METTL14 通过 m6A 甲基化促进 TCF1 的表达, TCF1 通过提高骨形成的关键分子 RUNX2 蛋白水平增加成骨活性。同样, 有研究发现, 在 OVX 小鼠中 SIRT1 和 METTL14 下调, 过表达 SIRT1 或 METTL14 可增加成骨标志物基因的表达, 但降低破骨细胞标志物基因的表达^[27]。此外, METTL14 过表达增加了 SIRT1 mRNA 的 m6A 水平, 增加了成骨细胞分化, 同时使破骨细胞分化减少, 而这一过程可以通过敲低 SIRT1 来逆转。结果表明, METTL14 通过 m6a 依赖性上调 SIRT1 mRNA, 使成骨细胞分化增加, 从而缓解骨质疏松的发展。

He 等^[28]研究发现, METTL14 在诱导自噬和阻碍骨质疏松过程中起关键作用。在体内, METTL14+/-敲低小鼠表现出与 OVX 小鼠相似的骨质流失增加和自噬受损, 而 METTL14 过表达显著促进骨形成并抑制 OVX 手术引起的骨质疏松症的进展。在体外, METTL14 过表达通过 m6A 修饰调控 beclin-1 的表达, 诱导自噬, 进而导致 BMSCs 向成骨方向分化; 沉默 METTL14 则相反。他们的研究揭示了 METTL14/IGF2BP/beclin-1 信号轴在 BMSCs 成骨分化中的作用, 并强调了 METTL14 介导的 m6A 修饰在骨质疏松症中的关键作用。

此外, Dong 等^[29]发现, METTL14 通过调控 m6A 修饰促进 pri-miR-873 加工为成熟的 miR-873。此外, 过表达 miR-873 可显著抑制 BMSCs 的增殖。Huang 等^[30]研究结果表明, 敲低 METTL14 抑制 BMSCs 成骨, 并通过抑制 SMAD1 的稳定性来抑制 m6A 修饰。结果表明, METTL14 可通过 m6A 抑制 BSMCs 的成骨分化, 提示 METTL14 可能是改善骨质疏松症的新途径。通过进一步研究这些机制, 可以更好地了

解 METTL14 在骨生物学中的作用。

2.3 WTAP

WTAP 敲除会导致胚胎死亡，这表明了 WTAP 在脊椎动物发育过程中的重要生物学特性^[31]。值得注意的是，在 BMSCs 中下调 WTAP 抑制了脂肪形成，表明 WTAP 是通过调节 BMSCs 的脂肪形成来治疗脂肪积累相关骨质疏松症的潜在靶点^[25]。因此，在可预见的未来，抑制 WTAP 可能成为对抗骨质疏松症的新分子靶点和治疗方法。然而，WTAP 在骨发育中的分子基础尚不清楚。为了解决这些问题，需要进一步研究 WTAP 在骨发育和骨重塑中的直接作用。

3 m6A 去甲基转移酶在骨质疏松症中的调节作用

3.1 FTO

FTO 在骨形成和骨丢失中的作用是有争议的。越来越多的证据表明，FTO 通过调节 m6A 去甲基化水平和控制 mRNA 的稳定性，在骨发育中发挥关键作用。Liu 等^[32]研究发现，FTO 能够引起 BMSCs 中 GDF11-C/EBP 的激活，使破骨细胞生成增多，成骨细胞分化减少，从而引起骨质疏松。与此一致的是，当小鼠体内 FTO 基因被敲除之后，发现脂肪组织和瘦体重明显减低^[33]。此外，FTO 缺乏导致细胞周期进程受损，从而阻断 BMSCs 的脂肪形成^[34]。

然而，也有研究结果显示，FTO 可以促进成骨分化。Zhang 等^[35]研究发现，FTO 通过 Hspa1a-NF- κ B 信号通路，在保护成骨细胞免受基因毒性损伤方面发挥关键作用，这对维持骨量至关重要。

目前关于 FTO 在骨质疏松症中的调节作用存在争议，需要进一步展开深入的研究以揭示 FTO 的具体作用机制。未来可以尝试探究 FTO 在成骨细胞分化、骨形成和骨重塑等方面的具体调节机制。同时，结合临床数据和人群研究，分析 FTO 基因与骨质疏松症发病的关联性，以评估 FTO 作为潜在治疗靶点的可能性。

3.2 ALKBH5

越来越多的证据表明，ALKBH5 通过 RNA 去甲基化调节骨形成和骨发育^[36, 37]。ALKBH5 通过骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2) 去甲基化，激活 AKT 信号通路，正向调节成骨相关基因的表达，加速黄韧带细胞骨化和异位骨形成^[38]。另一方面，ALKBH5 介导 TNF 受体相关因子 4 (TNF receptor-related factor 4, TRAF4) 的 m6A 去甲基化，负调控 BMSCs 的脂肪形成^[39]。然而，ALKBH5 是否直接调控骨发育及其潜在机制有待进一步研究。

BH5 是否直接调控骨发育及其潜在机制有待进一步研究。

4 m6A 阅读器蛋白在骨质疏松症中的调节作用

4.1 YTHDF1

m6A 修饰的 mRNA 结合蛋白 YTHDF1 是 m6A 修饰的另一关键部分，通过与 m6A 结合并参与蛋白募集，YTHDF1 在 RNA 代谢中发挥关键作用，包括转录、剪接和稳定性等^[40]。有研究发现，YTHDF1 参与猪前脂肪细胞和骨骼肌组织的脂肪形成，对骨代谢有显著影响^[41]。这些发现为 YTHDF1 介导的 m6A 修饰通过影响骨发育和骨重塑进而引起骨老化和骨质疏松的进展提供了线索。

4.2 YTHDF2

YTHDF2 是一种 m6A 选择性结合蛋白，通过将含 m6A 的 mRNA 重组并分布到不同的加工体中，发现其在维持 mRNA 稳定性方面发挥双重作用^[42]。Song 等^[43]研究发现，YTHDF2 依赖性 m6A 修饰通过抑制 Zfp217 从而抑制 3T3L1 细胞的成脂分化。此外，研究发现，YTHDF2 介导的 JAK1 mRNA 稳定性对于 METTL3 缺失诱导的 BMSCs 的脂肪生成是必需的^[44]。

然而，目前对于 YTHDF2 在骨质疏松症治疗中的应用还处于早期阶段，需要更深入的研究来明确其治疗骨质疏松症的潜力和作用机制。

5 总结与展望

综上所述，m6A 修饰和 m6A 甲基化调节因子水平与骨代谢有密切的相关性，这可能成为治疗包括骨质疏松症在内的骨相关疾病的潜在策略。但 m6A 修饰的功能可能像一把“双刃剑”，它能够以不同的方式促进或抑制骨形成。m6A 调控骨代谢的分子机制为骨质疏松症的药物治疗提供了新的方向。然而，m6A 修饰对骨代谢的研究相对有限且处于初始阶段。此外，m6A 修饰在破骨细胞介导的骨吸收方面的相关研究较少。其次，虽然已经初步观察到阅读器蛋白在骨质疏松症中的重要作用，但目前对阅读器蛋白具体是如何发挥作用的研究较少。由于骨代谢中 m6A 甲基化调控的复杂性，其潜在机制有待进一步研究。研究 m6A 修饰与骨质疏松症之间的具体机制，将为骨质疏松症的诊断和治疗提供新的认识，未来有望通过调节 m6A 修饰来控制骨质疏松症的进展和长期预

后。

参考文献

- [1] 康宇翔, 任志鹏, 张银光. 骨质疏松性股骨颈骨折内固定治疗的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (13): 1189-1192, 1197. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.13.08.
Kang YX, Ren ZP, Zhang YG. Progress in internal fixation for osteoporotic femoral neck fracture [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (13): 1189-1192, 1197. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.13.08.
- [2] 杨海林, 史晨辉, 董金波. 血清素与骨的代谢调节 [J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20 (7): 617-619. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.07.11.
Yang HL, Shi CH, Dong JB. Serotonin and the regulation of bone metabolism [J]. Orthopedic Journal of China, 2012, 20 (7): 617-619. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.07.11.
- [3] Cho H, Byun JH, Song I, et al. Effect of improved medication adherence on health care costs in osteoporosis patients [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (30): e11470. DOI: 10.1097/MD.00000000000011470.
- [4] 张炳坤, 张喜善. 骨代谢标志物在骨质疏松症诊治中的应用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (16): 1483-1486. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.09.
Zhang BK, Zhang XS. Application of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (16): 1483-1486. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.09.
- [5] Arguello AE, Leach RW, Kleiner RE. In vitro selection with a site-specifically modified RNA library reveals the binding preferences of N (6)-methyladenosine reader proteins [J]. Biochemistry, 2019, 58 (31): 3386-3395. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00485.
- [6] McGee SL, Hargreaves M. Epigenetics and Exercise [J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30 (9): 636-645. DOI: 10.1016/j.tem.2019.06.002.
- [7] Goyal D, Limesand SW, Goyal R. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease [J]. J Endocrinol, 2019, 242 (1): T105-T119. DOI: 10.1530/JOE-19-0009.
- [8] Perera BPU, Faulk C, Svoboda LK, et al. The role of environmental exposures and the epigenome in health and disease [J]. Environ Mol Mutagen, 2020, 61 (1): 176-192. DOI: 10.1002/em.22311.
- [9] Vu LP, Cheng Y, Kharas MG. The biology of m (6)A RNA methylation in normal and malignant hematopoiesis [J]. Cancer Discov, 2019, 9 (1): 25-33. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0959.
- [10] Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR. Reading, writing and erasing mRNA methylation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20 (10): 608-624. DOI: 10.1038/s41580-019-0168-5.
- [11] Luo D, Peng S, Li Q, et al. Methyltransferase-like 3 modulates osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells in osteoporotic rats [J]. J Gene Med, 2023, 25 (5): e3481. DOI: 10.1002/jgm.3481.
- [12] 袁国栋, 孙中洋, 王宇翔, 等. m6A 对 BMSCs 的分化及骨质疏松症的调节作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27 (10): 1534-1539. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.10.025.
Yuan GD, Sun ZY, Wang YX, et al. Regulatory role of m6A modification in differentiation of BMSCs and osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27 (10): 1534-1539. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.10.025.
- [13] Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. Cell, 2012, 149 (7): 1635-1646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003.
- [14] Yue Y, Liu J, He C. RNA N6-methyladenosine methylation in post-transcriptional gene expression regulation [J]. Genes Dev, 2015, 29 (13): 1343-1355. DOI: 10.1101/gad.262766.115.
- [15] Shen C, Sheng Y, Zhu AC, et al. RNA demethylase ALKBH5 selectively promotes tumorigenesis and cancer stem cell self-renewal in acute myeloid leukemia [J]. Cell Stem Cell, 2020, 27 (1): 64-80, e69. DOI: 10.1016/j.stem.2020.04.009.
- [16] 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. DOI: 10.1186/s12943-019-1066-3.
- [17] Wu Y, Xie L, Wang M, et al. Mettl3-mediated m (6)A RNA methylation regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and osteoporosis [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 4772. DOI: 10.1038/s41467-018-06898-4.
- [18] Tian C, Huang Y, Li Q, et al. Mettl3 regulates osteogenic differentiation and alternative splicing of vegfa in bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (3): 551. DOI: 10.3390/ijms20030551.
- [19] Yan G, Yuan Y, He M, et al. m6A methylation of precursor-miR-320/RUNX2 controls osteogenic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 421-436. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.001.
- [20] Mi B, Xiong Y, Yan C, et al. Methyltransferase-like 3-mediated N6-methyladenosine modification of miR-7212-5p drives osteoblast differentiation and fracture healing [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (11): 6385-6396. DOI: 10.1111/jcmm.15284.
- [21] Zhang Y, Gu X, Li D, et al. METTL3 regulates osteoblast differentiation and inflammatory response via Smad signaling and MAPK signaling [J]. Int J Mol Sci, 2019, 21 (1): 199. DOI: 10.3390/ijms21010199.
- [22] Li L, Wang B, Zhou X, et al. METTL3-mediated long non-coding RNA MIR99AHG methylation targets miR-4660 to promote bone marrow mesenchymal stem cell osteogenic differentiation [J]. Cell Cycle, 2023, 22 (4): 476-493. DOI: 10.1080/15384101.2022.2125751.
- [23] Lin Y, Shen X, Ke Y, et al. Activation of osteoblast ferroptosis via the METTL3/ASK1-p38 signaling pathway in high glucose and high fat (HGHF)-induced diabetic bone loss [J]. FASEB J, 2022, 36 (3): e22147. DOI: 10.1096/fj.202101610R.
- [24] Yu J, Shen L, Liu Y, et al. The m6A methyltransferase METTL3 co-

- operates with demethylase ALKBH5 to regulate osteogenic differentiation through NF- κ B signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463 (1-2): 203-210. DOI: 10.1007/s11010-019-03641-5.
- [25] Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, et al. The RNA methyltransferase complex of WTAP, METTL3, and METTL14 regulates mitotic clonal expansion in adipogenesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38 (16): e00116-00118. DOI: 10.1128/MCB.00116-18.
- [26] Wang X, Zou C, Li M, et al. METTL14 upregulates TCF1 through m6A mRNA methylation to stimulate osteogenic activity in osteoporosis [J]. *Hum Cell*, 2023, 36 (1): 178-194. DOI: 10.1007/s13577-022-00825-y.
- [27] Wang C, Chen R, Zhu X, et al. METTL14 alleviates the development of osteoporosis in ovariectomized mice by upregulating m (6)A level of SIRT1 mRNA [J]. *Bone*, 2023, 168: 116652. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116652.
- [28] He M, Lei H, He X, et al. METTL14 regulates osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via inducing autophagy through m6A/IGF2BPs/Beclin-1 signal axis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11 (9): 987-1001. DOI: 10.1093/stcltm/szac049.
- [29] Dong X, Liao B, Zhao J, et al. METTL14 mediates m (6)A modification on osteogenic proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by regulating the processing of pri-miR-873 [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28 (3): 166. DOI: 10.3892/mmr.2023.13053.
- [30] Huang C, Wang Y. Downregulation of METTL14 improves postmenopausal osteoporosis via IGF2BP1 dependent posttranscriptional silencing of SMAD1 [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (11): 919. DOI: 10.3892/mmr.2023.13053.
- [31] Little NA, Hastie ND, Davies RC. Identification of WTAP, a novel Wilms' tumour 1-associating protein [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9 (15): 2231-2239. DOI: 10.1093/oxfordjournals.hmg.a018914.
- [32] Liu W, Zhou L, Zhou C, et al. GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12794. DOI: 10.1038/ncomms12794.
- [33] Sachse G, Church C, Stewart M, et al. FTO demethylase activity is essential for normal bone growth and bone mineralization in mice [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864 (3): 843-850. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.11.027.
- [34] Wu R, Liu Y, Yao Y, et al. FTO regulates adipogenesis by controlling cell cycle progression via m (6)A-YTHDF2 dependent mechanism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863 (10): 1323-1330. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.11.027.
- [35] Zhang Q, Riddle RC, Yang Q, et al. The RNA demethylase FTO is required for maintenance of bone mass and functions to protect osteoblasts from genotoxic damage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 (36): 17980-17989. DOI: 10.1073/pnas.1905489116.
- [36] Landfors M, Nakken S, Fusser M, et al. Sequencing of FTO and ALKBH5 in men undergoing infertility work-up identifies an infertility-associated variant and two missense mutations [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105 (5): 1170-1179. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.002.
- [37] Tang C, Klukovich R, Peng H, et al. ALKBH5-dependent m6A demethylation controls splicing and stability of long 3'-UTR mRNAs in male germ cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115 (2): E325-E333. DOI: 10.1073/pnas.1717794115.
- [38] Wang HF, Kuang MJ, Han SJ, et al. BMP2 modified by the m (6)A demethylation enzyme ALKBH5 in the ossification of the ligamentum flavum through the AKT signaling pathway [J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106 (5): 486-493. DOI: 10.1007/s00223-019-00654-6.
- [39] Cen S, Li J, Cai Z, et al. TRAF4 acts as a fate checkpoint to regulate the adipogenic differentiation of MSCs by activating PKM2 [J]. *EBioMedicine*, 2020, 54: 102722. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102722.
- [40] Liu T, Wei Q, Jin J, et al. The m6A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C translation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48 (7): 3816-3831. DOI: 10.1093/nar/gkaa048.
- [41] Jiang Q, Sun B, Liu Q, et al. MTCH2 promotes adipogenesis in intramuscular preadipocytes via an m (6)A-YTHDF1-dependent mechanism [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (2): 2971-2981. DOI: 10.1096/fj.201801393RRR.
- [42] Hou J, Zhang H, Liu J, et al. YTHDF2 reduction fuels inflammation and vascular abnormalization in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 163. DOI: 10.1186/s12943-019-1082-3.
- [43] Song T, Yang Y, Wei H, et al. Zfp217 mediates m6A mRNA methylation to orchestrate transcriptional and post-transcriptional regulation to promote adipogenic differentiation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47 (12): 6130-6144. DOI: 10.1093/nar/gkz312.
- [44] Yao Y, Bi Z, Wu R, et al. METTL3 inhibits BMSC adipogenic differentiation by targeting the JAK1/STAT5/C/EBPbeta pathway via an m (6)A-YTHDF2-dependent manner [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (6): 7529-7544. DOI: 10.1096/fj.201802644R.

(收稿:2023-09-07 修回:2024-04-21)

(同行评议专家: 王健, 孙其志, 赵宏谋, 王利民)

(本文编辑: 宁桦)