

·基础医学·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2022.07.0173

# m<sup>6</sup>A 修饰调控细胞自噬参与雄性生殖疾病研究进展

彭 芑<sup>1</sup>, 戚星宇<sup>2</sup>, 袁峥嵘<sup>1\*</sup>, 马 毅<sup>2\*</sup>

(1. 北京林业大学 生物科学与技术学院, 中国北京 100083; 2. 天津市农业科学院畜牧兽医研究所, 中国天津 300384)

**摘要:** N<sup>6</sup>-甲基腺苷(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)修饰是在腺苷核苷酸 N6 位置上发生的甲基化, 在多种 RNA 代谢过程如 mRNA 剪接、翻译、运输、降解中发挥关键作用, 进而对各种生命过程产生广泛影响。细胞自噬是真核细胞在自噬相关基因的调控下通过溶酶体对自身细胞质蛋白质和受损细胞器进行降解的过程。本文总结了 m<sup>6</sup>A 修饰调控细胞自噬在雄性生殖疾病发生发展过程中的研究进展, 旨在为今后 m<sup>6</sup>A 修饰调节自噬水平在雄性生殖中的调控机理研究提供参考资料, 为雄性生殖疾病的治疗策略提供新方向。

**关键词:** N<sup>6</sup>-甲基腺苷(m<sup>6</sup>A)修饰; RNA 修饰; 细胞自噬; 雄性生殖疾病; 男性不育

中图分类号: Q75, R697

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2024)01-0041-07

## Research Progress of m<sup>6</sup>A Modification Regulating Autophagy in Male Reproductive Diseases

PENG Peng<sup>1</sup>, QI Xingyu<sup>2</sup>, YUAN Zhengrong<sup>1\*</sup>, MA Yi<sup>2\*</sup>

(1. College of Biological Sciences and Technology, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China; 2. Tianjin Academy of Agricultural Sciences Animal Husbandry and Veterinary Institute, Tianjin 300384, China)

**Abstract:** N<sup>6</sup>-Methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification is methylation of adenosine nucleotides at the N6 position in RNA molecules. It plays a pivotal role in various pathways of RNA metabolism such as mRNA splicing, translation, transportation, and degradation, widely affecting life processes. Autophagy is a natural process in which eukaryotic cells use lysosomes to degrade cytoplasmic proteins and damaged organelles under the regulation of autophagy-related genes. Herein, the research progress of m<sup>6</sup>A modification in regulating autophagy in the occurrence and development of male reproductive diseases was summarized. It aimed to provide reference materials for studying the regulatory mechanisms of male reproduction through autophagy level regulation by m<sup>6</sup>A modification, and offer novel therapeutic strategies for treatment of male reproductive diseases.

**Key words:** N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification; RNA modification; autophagy; male reproductive disease; male infertility

(Life Science Research, 2024, 28(1): 041-047)

N<sup>6</sup>-甲基腺苷(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)修饰是真核生物 mRNA 中含量最丰富的化学修饰<sup>[1-2]</sup>, 通过影响 RNA 代谢过程, 其在调控细胞增殖、代谢和肿瘤的生物学起源中发挥着重要作用。近年来, 甲基化修饰也被发现同睾丸发育、精子发生与发育等过程密切相关。细胞自噬(autophagy)是真核生物通过降解自身衰老及损伤的细胞器和大分子物质, 实现降解产物再利用和细胞器更新的过

程。研究发现, 在雄性生殖系统内, 细胞自噬是一种重要的生理机制, 涉及许多雄性生殖疾病的关键病理生理过程<sup>[3]</sup>。本文综述了 m<sup>6</sup>A 修饰以及细胞自噬在雄性生殖疾病领域的研究进展, 并基于此阐述了 m<sup>6</sup>A 修饰通过调节细胞自噬水平参与雄性生殖的调控机制, 旨在为进一步探讨 m<sup>6</sup>A 修饰调控细胞自噬与雄性生殖的关系, 以及揭示雄性生殖疾病的分子调控机制提供参考依据。

收稿日期: 2022-07-22; 修回日期: 2022-11-13; 网络首发日期: 2023-03-06

作者简介: 彭芑(2001-), 女, 四川成都人, 学生; \*通信作者: 袁峥嵘(1982-), 男, 湖南长沙人, 副教授, 主要从事动物生殖生物学研究, E-mail: zryuan@bjfu.edu.cn; 马毅(1976-), 男, 天津人, 研究员, 主要从事动物遗传育种与繁殖研究, E-mail: tjnnyz@126.com。

## 1 雄性不育相关研究进展

已有报道指出,育龄人群中不育症的发病率为8%~12%<sup>[4]</sup>,其中约有50%是由男性因素造成的<sup>[5-6]</sup>。男性不育是困扰育龄夫妇的一个全球性重要问题,且目前许多生殖障碍疾病均尚未找到有效的治疗手段。导致男性不育的病因有多种,主要包括男性生殖系统异常、特发性不育、生活方式和药物的影响等<sup>[7-8]</sup>。在男性不育患者中,有多达60%~75%的患者为特发性不育,他们不育的病因尚不明确,仅表现为少精、弱精或畸形精子症等精子质量异常症状<sup>[9]</sup>,可能是由于外界环境、氧化反应及遗传异常引起的激素分泌异常<sup>[10-11]</sup>。而即使在已知病因的男性不育中,部分发病机理也仍未完全阐明。因此,对男性不育的治疗具有一定的特殊性和复杂性<sup>[12]</sup>。

随着分子生物学在各领域的广泛应用,针对男性不育的基因学研究不断深入<sup>[13]</sup>,对其分子调控机制展开研究有望为诊断和治疗精子形成障碍及相关男性不育提供理论依据和技术手段。遗传学异常是男性不育的一个重要病因,如由基因突变或染色体异常导致的非梗阻性无精子症,其发病率高达25%<sup>[14]</sup>。最初有关遗传缺陷的研究主要集中在雄激素受体(androgen receptor, AR)、囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)编码基因的特异性缺失和突变,以及Y染色体异常等<sup>[15]</sup>。染色体微阵列的出现揭示了拷贝数变异(copy number variant, CNV)在性发育障碍中的重要作用<sup>[16]</sup>,研究人员利用微阵列技术确定 *TEX11* (*testis expressed 11*)<sup>[17]</sup>、*DMRT1* (*double sex and mab-3-related transcription factor 1*)<sup>[18]</sup>等基因与无精子症相关。近年来,外显子组测序已成为研究男性不育相关基因的重要技术,研究人员运用该技术在精子鞭毛形态异常等方面发现了许多导致隐性疾病的重要基因。例如, *CFAP47* (*cilia and flagella associated protein 47*)基因变异会导致精子鞭毛多发形态异常(multiple morphological abnormalities of the flagella, MMAF)相关男性不育,该病能够通过卵胞浆内单精子注射技术进行干预和治疗<sup>[19]</sup>。全基因组染色体微阵列以及二代测序(next-generation sequencing, NGS)等方法的应用极大促进了男性不育相关基因的探索。此外,最新的研究结果表明,并非遗传自父亲或母亲机体的新生突变(*de novo* mutation)

也会对男性的生育能力产生负面影响,并且这些新生突变主要导致显性形式的不育症<sup>[20]</sup>。

## 2 细胞自噬参与雄性生殖疾病

### 2.1 细胞自噬概述

细胞自噬是广泛存在于真核生物细胞中的一种依赖于溶酶体的对细胞内受损、异常的蛋白质和衰老的细胞器进行降解的途径,它的主要功能是对受损的细胞器或其他内含物进行降解,并通过降解产物来提供ATP或重建细胞结构,以维持细胞内环境的稳定性,这是细胞应对内外环境压力变化的一种反应<sup>[21-22]</sup>。自噬可分为巨自噬(macroautophagy)、分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)和微自噬(microautophagy)。目前,普遍认为巨自噬是自噬的主要方式,即通常所说的自噬一般就是指巨自噬,其研究最为广泛<sup>[23]</sup>。细胞自噬广泛参与各种生理和病理过程,在细胞的生长、发育、衰老及疾病的发展等过程中起着重要作用,具有极高的研究价值。

### 2.2 细胞自噬在雄性生殖中的作用

随着自噬基因及其功能的相关研究深入开展,近年来研究人员发现,自噬调节与哺乳动物的生殖发育机制有着密切关系,它参与了雄性生殖系统中各种细胞的生命活动,包括少精子症、弱精子症、无精子症和隐睾症等雄性生殖疾病的重要病理生理过程<sup>[24]</sup>。表1总结了自噬在睾丸不同类型细胞中所发挥的生理功能<sup>[24-35]</sup>。

#### 2.2.1 自噬在精子发生中的作用

精子发生是一种高度有序的生殖细胞增殖和分化的复杂生物学过程,指从精原干细胞(spermatogonial stem cell, SSC)到精子的这一过程,包含精原干细胞的增殖与分化、精母细胞的减数分裂和球形精子的变形3个部分,最终使圆形精细胞转变为细长的精细胞<sup>[36]</sup>。已有的研究表明,自噬是睾丸中精子发生的重要调节因素。自噬的缺失会使得精子在形成过程中头部和尾部出现异常<sup>[25]</sup>。利用生殖细胞特异性敲除自噬相关基因 *ATG7* (*autophagy-related gene 7*)后的雄性小鼠,睾丸重量明显下降,精子畸形并伴有顶体缺失,生育能力显著降低,这与严重的人类生育障碍疾病圆头精子症表型相似<sup>[26]</sup>。条件性 *ATG5* 缺陷的雄性小鼠同样表现出精子数量减少和精子形态异常等症状,其精子生成或释放到腔内的过程也受到抑制,表明自噬核心蛋白质 *ATG5* 是维持雄性精子发生

和正常生育能力所必需的<sup>[27-28]</sup>。自噬同样也被发现参与顶体内前顶体囊泡的运输或融合。微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3)贯穿整个细胞自噬过程,是目前公认的细胞自噬标记物<sup>[27]</sup>,其被发现可能在高尔基体衍生的前顶体颗粒的融合和运输中起中介作用<sup>[25]</sup>。此外,自噬还会通过清除多余的细胞质参与精子鞭毛的形成,防止精子中的鞭毛结构被破坏,以维持精子的正常运动<sup>[25]</sup>。需要指出的是,在哺乳动物睾丸精原细胞和精原干细胞中,细胞自噬也是一种自我保护机制。研究显示,精原细胞中诱导的自噬不仅能通过其凋亡抑制活性在多种生理和病理生理条件下发挥细胞保护作用,同时能使精子免受应激引起的损伤<sup>[29]</sup>。

### 2.2.2 自噬在睾丸体细胞中的作用

自噬在睾丸的体细胞(somatic cell)中也能起到维持细胞稳态的调节作用<sup>[30]</sup>。在睾丸间质细胞(Leydig cell)中,自噬能够调节雄性激素的产生,参与睾酮分泌,自噬缺陷将导致睾丸稳态紊乱<sup>[31]</sup>。敲除小鼠间质细胞中的 *ATG5* 或 *ATG7* 会引起胆固醇摄取不足,最终使睾酮生物合成下降<sup>[32]</sup>。在敲除 *Beclin1* 基因的老年大鼠间质细胞中,睾酮的产生同样下降,这与间质细胞的类固醇生成减少有关<sup>[33]</sup>。在睾丸支持细胞(Sertoli cell)中,自噬参与调节外质特化结构(ectoplasmic specialization, ES)的形成,以维持功能细胞连接中的通信<sup>[30]</sup>。基底 ES 是血-睾丸屏障(blood-testis barrier, BTB)的重要组成部分,而顶端 ES 则能够促进精子细胞的发育和成熟。特异性敲除支持细胞中的 *ATG5* 或 *ATG7* 将导致雄性小鼠生精小管排列紊乱,精子头部畸形;而且,自噬的破坏会导致 PDZ 和 LIM 结构域蛋白 1 (PDZ and LIM domain protein 1, PDLIM1)

在细胞质中积累,从而破坏细胞骨架的正常动态,使细胞骨架瓦解<sup>[24]</sup>。此外,有研究发现,自噬参与降解曲细精管中的无用成分,并对雄激素结合蛋白(androgen-binding protein, ABP)的合成分泌具有调节作用;体外研究表明,ABP 与原代大鼠支持细胞中的 LC3 共定位<sup>[34-35]</sup>。

这些研究表明,自噬确实广泛参与调控雄性生殖,但关于其具体的作用机制及可能的信号通路都需要通过进一步的研究来明确。

## 3 m<sup>6</sup>A 修饰参与雄性生殖疾病

### 3.1 m<sup>6</sup>A 修饰概述

m<sup>6</sup>A 修饰是指在腺苷核苷酸 N6 位置上发生的甲基化,广泛存在于各种细胞和 RNA 病毒中,是 RNA 上含量最丰富的一类表观遗传修饰,在 mRNA 剪接、翻译、运输、降解等多种代谢过程中发挥关键作用<sup>[1-2]</sup>。m<sup>6</sup>A 修饰主要通过 3 种类型的蛋白酶实现动态可逆调节,首先由 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶(writers)催化,其核心蛋白质包括甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样 14 (methyltransferase-like 14, METTL14)和 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白(Wilms' tumor 1-associating protein, WTAP)等;随后通过 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶(erasers)还原,其主要包括 alkB 同源物 5 (alkB homolog 5, ALKBH5)与脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO);最后被 m<sup>6</sup>A 结合蛋白(readers) YTHDF2 [YT521-B homology (YTH) domain family protein 2]、YTHDF1 (YTH domain family protein 1)与 YTHDC1 (YTH domain-containing protein 1)等识别<sup>[37]</sup>。m<sup>6</sup>A 修饰在生物发育、干细胞分化、肿瘤发生和转移、免疫炎症及非编码 RNA 的相互调控等各种生物学功能中都起到重

表 1 自噬在睾丸不同类型细胞中的生理功能

Table 1 Physiological functions of autophagy in different cell types of the testis

Cell type	Autophagy related process	Autophagy related gene	Reference	
Germ cells	Spermatogenesis	<i>ATG5, ATG7, LC3</i>	[25-29]	
	Cytoprotection			
	Acrosome biogenesis			
	Cytoplasm removal			
	Flagella biogenesis			
Somatic cells				
	Sertoli cells	<i>ES assembly</i>	<i>ATG5, ATG7</i>	[24, 30]
		Cytoskeleton organization		
	ABP metabolism	<i>LC3</i>	[34-35]	
Leydig cells	Testosterone biosynthesis	<i>ATG5, ATG7, Beclin1</i>	[31-33]	

要作用<sup>[2]</sup>。

### 3.2 m<sup>6</sup>A 修饰在雄性生殖中的作用

已有研究表明,在调控哺乳动物睾丸发育及精子发生过程中 m<sup>6</sup>A 修饰具有重要作用。m<sup>6</sup>A 调节因子介导的 RNA m<sup>6</sup>A 动态修饰通过影响 RNA 代谢调控精子发生, m<sup>6</sup>A 修饰在几乎所有类型的睾丸细胞中均有表达,敲除睾丸中的 m<sup>6</sup>A 调节因子将导致靶 mRNA 代谢异常,最终导致精子发生障碍和不育<sup>[38-39]</sup>。

#### 3.2.1 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶的调控

前列腺癌(prostate cancer, PCa)患者中 METTL3 往往高表达,它通过调控 Hh (Hedgehog)通路来促进前列腺癌细胞的增生与运动<sup>[40-41]</sup>。将小鼠甲基转移酶基因 *METTL14* 和 *METTL3* 敲除后,精原干细胞/祖细胞中关键调控因子翻译失调,导致生殖细胞中 m<sup>6</sup>A 水平下降、精原干细胞增殖分化相关基因表达失调,从而使精子发生受阻,小鼠表现出严重的精子活力下降、鞭毛缺陷和精子头部异常,类似于人类少弱畸形精子症<sup>[42]</sup>。弱精子症是雄性不育的常见原因,有研究显示,人类弱精子症患者精液样本中的 RNA m<sup>6</sup>A 水平明显高于正常组,甲基转移酶 *METTL3* 介导的精子 RNA 中 m<sup>6</sup>A 水平升高可能是精子活力降低的重要原因,是弱精子症的危险因素<sup>[43]</sup>。

#### 3.2.2 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶的调控

研究报道,在弱精子症患者中 m<sup>6</sup>A 及其去甲基化酶 *ALKBH5* 与精子活动度具有相关性。*ALKBH5* 基因在弱精子症患者中的相对表达水平低于正常人,而 m<sup>6</sup>A 含量明显高于正常人,提示去甲基化酶 *ALKBH5* 的低表达将导致精子 RNA 中 m<sup>6</sup>A 修饰水平升高<sup>[44]</sup>。在缺失 *ALKBH5* 基因的小鼠睾丸中, m<sup>6</sup>A 修饰水平同样上升,导致小鼠发生精子形态异常、睾丸体积变小等生殖功能障碍<sup>[45]</sup>。另有研究表明,环境中常见的内分泌干扰物塑化剂邻苯二甲酸二酯[di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP]可通过抑制 *FTO* 引起的 m<sup>6</sup>A 水平上调,导致睾丸间质细胞凋亡,从而引起生殖障碍<sup>[46]</sup>。此外,研究人员从无精子症患者的精液中鉴定出了 21 个 *ALKBH5* 突变和 12 个 *FTO* 突变,相关分析显示 *ALKBH5* 和 *FTO* 基因突变与精液质量改变密切相关, mRNA 去甲基化异常或是男性生育能力降低的一个危险因素<sup>[47]</sup>。

#### 3.2.3 m<sup>6</sup>A 结合蛋白的调节

*YTHDF2* 在人前列腺癌细胞系和组织中高表

达,并通过与 m<sup>6</sup>A 位点结合,使 RNA 降解,进而促进前列腺癌细胞的增殖与转移<sup>[48]</sup>。通过成簇规则间隔的短回文重复序列及其相关蛋白 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR-associated protein 9, CRISPR/Cas9)技术敲除小鼠精原细胞中的 *YTHDF2* 基因后,研究人员发现 *YTHDF2* 通过影响 m<sup>6</sup>A 修饰的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)基因的稳定性来促进精子黏附,调控细胞增殖<sup>[49]</sup>。此外,研究者们也在特发性无精子症患者的睾丸组织中发现了 mRNA 表达水平明显失调的 *ALKBH5*、*METTL3* 和 *YTHDF3*<sup>[50]</sup>。

这些研究揭示了 m<sup>6</sup>A 修饰在睾丸发育,精子的发生、活性及功能中发挥的重要作用,表明 m<sup>6</sup>A 修饰与精子发生与发育密切相关。但目前相关研究仍然有限,未来还需要更深入的探讨,以阐明 m<sup>6</sup>A 修饰在雄性生殖疾病中作用的具体机制,这将为雄性生殖疾病治疗策略的开发提供新的思路。

## 4 m<sup>6</sup>A 修饰调节细胞自噬水平参与雄性生殖疾病

### 4.1 m<sup>6</sup>A 修饰调控自噬参与睾酮合成

睾酮在精子发生过程中起着至关重要的作用,睾丸间质细胞是男性睾酮合成的主要场所,睾酮缺乏会使精子发生在减数分裂阶段停止,从而引起减数分裂后期生殖细胞的退化,成熟精子停留在支持细胞内,进而导致无精子症、少精子症或不育等雄性生殖疾病<sup>[51]</sup>。自噬是睾酮合成的关键调控过程,在睾丸间质细胞分化过程中,自噬活性不断变化。自噬始于前体睾丸间质细胞,并随着睾丸间质细胞分化逐渐增强,最终在成熟睾丸间质细胞达到顶峰<sup>[52]</sup>。研究表明, m<sup>6</sup>A 的改变同样可以影响男性生殖细胞的基因表达<sup>[52]</sup>,而且, m<sup>6</sup>A 修饰通过调节睾丸间质细胞自噬来调节睾酮的合成,在睾丸间质细胞从干细胞向成体睾丸间质细胞分化的过程中,甲基转移酶 *METTL14* 的水平下降,而去甲基化酶 *ALKBH5* 的水平则逐渐升高,从而使睾丸间质细胞中 m<sup>6</sup>A 的 mRNA 甲基化程度下降,自噬增强<sup>[53]</sup>。AMPK-mTOR-ULK1/2 (adenosine monophosphate-activated protein kinase-mammalian target of rapamycin-unc-51-like autophagy activating kinase 1/2)通路是机体能量参与调控细胞自噬最重要的信号通路, m<sup>6</sup>A 修饰通过降低其 RNA 稳定性,促进 AMPK 负调控因子 *PPM1A*

(protein phosphatase magnesium-dependent 1A)的翻译,降低 AMPK 正调控因子 CAMKK2 (calmodulin-dependent protein kinase kinase 2)的表达,从而导致 AMPK 活性降低和随后的自噬抑制<sup>[53]</sup>,该发现将有助于理解m<sup>6</sup>A 在自噬中的重要性,从而在睾酮缺乏、无精子症和少精子症患者中,通过靶向 m<sup>6</sup>A RNA 修饰开发新的治疗策略<sup>[54]</sup>。

#### 4.2 m<sup>6</sup>A 修饰调控自噬参与前列腺癌

甲基转移酶 METTL3 与 m<sup>6</sup>A 结合蛋白 YTHDF2 均在前列腺癌患者中高表达,并以 m<sup>6</sup>A 依赖的方式促进前列腺癌细胞的增殖<sup>[40, 48]</sup>。敲除 *METTL3* 或 *YTHDF2* 可激活靶基因 *LHPP* (phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase)与 *NKX3-1* (*NK3 homeobox 1*),并抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB; 也称作 Akt)通路活性,从而阻碍肿瘤细胞在体内和体外的增殖与迁移<sup>[55]</sup>。Akt 信号通路是调节细胞自噬的重要信号通路,其活性被抑制将促进癌细胞的自噬性凋亡<sup>[56-58]</sup>。RNA 甲基化能够通过靶向 *ATG5* 和 *ATG7* 调控自噬与脂肪生成。敲除去甲基化酶基因 *FTO* 后, *ATG5* 和 *ATG7* 的表达水平下降,导致自噬小体形成减弱,从而抑制自噬和脂肪形成;进一步的研究发现, *ATG5* 和 *ATG7* 也是 *YTHDF2* 的作用靶点, *FTO* 沉默后, m<sup>6</sup>A 水平较高的 *ATG5* 和 *ATG7* 转录本被 *YTHDF2* 捕获,导致 mRNA 降解和蛋白质表达降低,从而减少自噬和脂肪生成<sup>[59]</sup>。过表达 *FTO* 则会刺激脂肪细胞的数量,导致肥胖,提高前列腺癌的患病风险<sup>[60-61]</sup>。

#### 4.3 m<sup>6</sup>A 修饰调控自噬参与其他生殖系统疾病

自噬活性的改变与人类肿瘤的发生、发展密切相关,其能从多个层面影响肿瘤进程<sup>[62]</sup>,因此我

们推测 m<sup>6</sup>A 修饰可能通过调控自噬水平在前列腺癌、膀胱癌和睾丸癌等雄性生殖系统肿瘤中起到抑制或促进癌基因表达的作用,但目前还没有关于 m<sup>6</sup>A 修饰调控自噬在雄性生殖疾病中具体机制的研究,需要进一步的探索来揭示 m<sup>6</sup>A 修饰和自噬之间的相互作用以及它们在雄性生殖肿瘤中的作用机制。值得一提的是,关于 m<sup>6</sup>A 修饰调节自噬水平在女性生殖疾病中的调控,研究人员已经进行了一定程度的探究。相关研究结果表明, m<sup>6</sup>A 修饰调节自噬水平在女性生殖系统疾病的调控中发挥着重要作用。例如, *ALKBH5* 基因在上皮性卵巢癌中高表达,并激活 EGFR-PIK3CA-Akt-mTOR (EGFR, epidermal growth factor receptor; PIK3CA, phosphatidylinositol 3-kinase catalytic alpha polypeptide)信号通路,调控肿瘤自噬<sup>[63]</sup>。在子宫内膜癌发生发展中, *METTL3* 表达减少或 *METTL14* 突变将导致 m<sup>6</sup>A 水平降低,从而使正调控因子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)增多, Akt 通路被激活,最终促进癌细胞增殖<sup>[64]</sup>。由此可见, m<sup>6</sup>A 修饰调节自噬水平参与雄性生殖疾病的相关机制值得继续深入研究。

## 5 总结与展望

综上所述, m<sup>6</sup>A 修饰和细胞自噬均与雄性生殖疾病的发生发展过程密切相关,且 m<sup>6</sup>A 修饰在自噬调节中发挥关键作用。m<sup>6</sup>A RNA 修饰可以通过影响 *ATG* 基因的表达或去除自噬相关的信号通路来调节自噬,从而调节多种生理和病理过程。

现有研究表明, m<sup>6</sup>A 修饰和自噬的相互作用在各种人类疾病,包括肥胖<sup>[59]</sup>、心脏病<sup>[65]</sup>、癌症<sup>[62-64, 66]</sup>

表 2 参与 m<sup>6</sup>A 调控自噬作用的 m<sup>6</sup>A 和自噬相关因子  
Table 2 m<sup>6</sup>A and autophagy-related factors involved in m<sup>6</sup>A regulation of autophagy

m <sup>6</sup> A-associated factor		Autophagy-associated factor	Autophagy level	Reference
Writers	<i>METTL3</i> ↑	<i>TFEB</i> ↓	Inhibition	[65]
		<i>ATG7</i> ↓	Inhibition	[67]
		<i>ATG5</i> ↓	Inhibition	[68]
	<i>METTL14</i> ↓	AMPK regulator	Induction	[53]
	<i>WTAP</i> ↑	mTORC1 ↑	Inhibition	[69-71]
Erasers	<i>FTO</i> ↓	<i>ULK1</i> ↓	Inhibition	[72]
		<i>ATG5/ATG7</i> ↓	Inhibition	[60]
	<i>ALKBH5</i> ↑	<i>TFEB</i> ↑	Induction	[65]
Readers	<i>YTHDF1</i> ↑	<i>ATG2A/ATG14</i> ↑	Induction	[66]
		<i>Beclin1</i> ↑	Induction	[73]
	<i>YTHDF2</i> ↑	<i>ATG5/ATG7</i> ↓	Inhibition	[59]
	<i>YTHDF3</i> ↑	<i>FOXO3 (ULK1/ATG13/ATG14...)</i> ↑	Induction	[74]

等的发生和发展中都起着至关重要的作用。表 2 总结了部分参与 m<sup>6</sup>A 调控自噬作用的 m<sup>6</sup>A 和自噬相关因子<sup>[53, 59-60, 65-74]</sup>。但目前,对 m<sup>6</sup>A 修饰调控自噬在雄性生殖疾病中的研究仍然较少,除其相互作用在睾酮分泌中的调节外,精子发生等过程是否存在 m<sup>6</sup>A 修饰对于自噬的调控作用,其参与的信号途径和具体调控机制如何,等等,均有待阐明。此外, m<sup>6</sup>A 修饰对自噬的影响是复杂和动态的,自噬的多样化作用也使得 m<sup>6</sup>A 介导的自噬变化在不同的组织或细胞中会产生不同的结果,其对于雄性生殖过程的具体作用和调控机制尚不明确,需要进一步的研究来丰富。总的来讲,深入研究 m<sup>6</sup>A 修饰调控自噬与雄性生殖疾病的机制有助于阐明男性不育的原因,通过甲基化修饰调节自噬的发生将是促进养殖生产中雄性生殖及治疗雄性哺乳动物性器官功能障碍疾病的新方向。

#### 参考文献(References):

- [1] FU Y, DOMINISSINI D, REHAVI G, *et al.* Gene expression regulation mediated through reversible m<sup>6</sup>A RNA methylation[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2014, 15(5): 293-306.
- [2] ZACCARA S, RIES R J, JAFFREY S R. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(10): 608-624.
- [3] 魏冬芹, 吴德, 林燕. 细胞自噬在雄性繁殖生理中的研究进展[J]. 中国畜牧杂志(WEI Dongqin, WU De, LIN Yan. *Advances in autophagy in male reproductive physiology*[J]. *Chinese Journal of Animal Science*), 2021, 57(11): 39-45.
- [4] DA SILVA MARANHÃO K, DE SENA MELO MARIZ M E G, DE ARAÚJO E A D, *et al.* Factors related to infertility in Brazil and their relationship with success rates after assisted reproduction treatment: an integrative review[J]. *JBRA Assisted Reproduction*, 2021, 25(1): 136-149.
- [5] FRAHANI L, THARAKAN T, YAP T, *et al.* The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrology*, 2021, 9(1): 115-144.
- [6] 俞艇, 孙亨秋, 陶良艇, 等. Y 染色体微缺失与男性不育的相关性分析[J]. 中国性科学(YU Ting, SUN Hengqiu, TAO Liangting, *et al.* Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*), 2020, 29(12): 7-10.
- [7] NUDELL D M, MONOSKI M M, LIPSHULTZ L I. Common medications and drugs: how they affect male fertility[J]. *Urologic Clinics of North America*, 2002, 29(4): 965-973.
- [8] 郭继梅, 吕玲, 宫玉环. 男性不育的病因及治疗新进展[J]. 医学综述(GUO Jimei, LÜ Ling, GONG Yuhuan. *Advances in causes and treatment of male infertility*[J]. *Medical Recapitulate*), 2013, 19(22): 4138-4141.
- [9] 余鹏, 滕若冰. CYP11A1 基因多态性与特发性男性不育的相关性研究进展[J]. 中国性科学(YU Peng, TENG Ruobing. *Advances in the relationship between CYP11A1 gene polymorphism and idiopathic male infertility*[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*), 2020, 29(7): 7-9.
- [10] JUNGWIRTH A, GIWERCMAN A, TOURNAYE H, *et al.* European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update[J]. *European Urology*, 2012, 62(2): 324-332.
- [11] CODINA M, ESTANYOL J M, FIDALGO M J, *et al.* Advances in sperm proteomics: best-practise methodology and clinical potential[J]. *Expert Review of Proteomics*, 2015, 12(3): 255-277.
- [12] 王益鑫, 郑菊芬. 男性不育研究新进展[J]. 中华男科学杂志(WANG Yixin, ZHENG Jufen. *Male infertility update*[J]. *National Journal of Andrology*), 2006, 12(9): 771-774.
- [13] CARRELL D T, DE JONGE C, LAMB D J. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now[J]. *Archives of Andrology*, 2006, 52(4): 269-274.
- [14] KRAUSZ C, RIERA-ESCAMILLA A. Genetics of male infertility[J]. *Nature Reviews Urology*, 2018, 15(6): 369-384.
- [15] XAVIER M J, SALAS-HUETOS A, OUD M S, *et al.* Disease gene discovery in male infertility: past, present and future[J]. *Human Genetics*, 2021, 140(1): 7-19.
- [16] DÉLOT E C, VILAIN E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2021, 22(9): 588-602.
- [17] YATSENKO A N, GEORGIADIS A P, RÖPKE A, *et al.* X-linked *TEX11* mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(22): 2097-2107.
- [18] LOPES A M, ASTON K I, THOMPSON E, *et al.* Human spermatogenic failure purges deleterious mutation load from the autosomes and both sex chromosomes, including the gene *DM-RT11*[J]. *PLoS Genetics*, 2013, 9(3): e1003349.
- [19] LIU C Y, TU C F, WANG L B, *et al.* Deleterious variants in X-linked *CFAP47* induce asthenoteratozoospermia and primary male infertility[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2021, 108(2): 309-323.
- [20] OUD M S, SMITS R M, SMITH H E, *et al.* A *de novo* paradigm for male infertility[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 154.
- [21] FARRÉ J C, SUBRAMANI S. Peroxisome turnover by microphagy: an autophagy-related process[J]. *Trends in Cell Biology*, 2004, 14(9): 515-523.
- [22] CECCONI F, LEVINE B. The role of autophagy in mammalian development: cell makeover rather than cell death[J]. *Developmental Cell*, 2008, 15(3): 344-357.
- [23] FENG Y C, HE D, YAO Z Y, *et al.* The machinery of macroautophagy[J]. *Cell Research*, 2014, 24(1): 24-41.
- [24] ZHU Y C, YIN Q Q, WEI D D, *et al.* Autophagy in male reproduction[J]. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2019, 65(4): 265-272.
- [25] SUN X, KOVACS T, HU Y J, *et al.* The role of actin and myosin during spermatogenesis[J]. *Molecular Biology Reports*, 2011, 38(6): 3993-4001.
- [26] WANG H N, WAN H F, LI X X, *et al.* *Atg7* is required for acrosome biogenesis during spermatogenesis in mice[J]. *Cell Research*, 2014, 24(7): 852-869.
- [27] YEFIMOVA M G, MESSADDEQ N, HARNOIS T, *et al.* A chimerical phagocytosis model reveals the recruitment by Sertoli cells of autophagy for the degradation of ingested illegitimate substrates[J]. *Autophagy*, 2013, 9(5): 653-666.
- [28] HUANG Q, LIU Y H, ZHANG S Y, *et al.* Autophagy core protein *ATG5* is required for elongating spermatid development, sperm individualization and normal fertility in male mice[J]. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1753-1767.
- [29] YIN J, NI B, TIAN Z Q, *et al.* Regulatory effects of autophagy on spermatogenesis[J]. *Biology of Reproduction*, 2017, 96(3): 525-530.
- [30] LIU C, WANG H N, SHANG Y L, *et al.* Autophagy is required for ectoplasmic specialization assembly in Sertoli cells[J]. *Autophagy*, 2016, 12(5): 814-832.

- [31] LUO L D, CHEN H L, ZIRKIN B R. Temporal relationships among testosterone production, steroidogenic acute regulatory protein (StAR), and P450 side-chain cleavage enzyme (P450<sub>sc</sub>) during Leydig cell aging[J]. *Journal of Andrology*, 2005, 26(1): 25–31.
- [32] GAO F Y, LI G P, LIU C, *et al.* Autophagy regulates testosterone synthesis by facilitating cholesterol uptake in Leydig cells[J]. *Journal of Cell Biology*, 2018, 217(6): 2103–2119.
- [33] LI W R, CHEN L, CHANG Z J, *et al.* Autophagic deficiency is related to steroidogenic decline in aged rat Leydig cells[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2011, 13(6): 881–888.
- [34] ALEEM M, PADWAL V, CHOUDHARI J, *et al.* Estradiol affects androgen-binding protein expression and fertilizing ability of spermatozoa in adult male rats[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2006, 253(1/2): 1–13.
- [35] MA Y, YANG H Z, XU L M, *et al.* Testosterone regulates the autophagic clearance of androgen binding protein in rat Sertoli cells[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 8894.
- [36] ENDO T, MIKEDIS M M, NICHOLLS P K, *et al.* Retinoic acid and germ cell development in the ovary and testis[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 775.
- [37] ROUNDTREE I A, EVANS M E, PAN T, *et al.* Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1187–1200.
- [38] 姚牧笛, 马严, 蒋沁. RNA m<sup>6</sup>A 甲基化修饰对生物学功能调控作用的研究进展[J]. *生命科学*(YAO Mudi, MA Yan, JIANG Qin. Advances in biological function regulation by RNA m<sup>6</sup>A methylation[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*), 2020, 32(4): 373–377.
- [39] GUI Y Q, YUAN S Q. Epigenetic regulations in mammalian spermatogenesis: RNA–m<sup>6</sup>A modification and beyond[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021, 78(11): 4893–4905.
- [40] 李显永, 官润云, 柯坤彬, 等. 甲基转移酶 3 在前列腺癌中的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*(LI Xianyong, GUAN Runyun, KE Kunbin, *et al.* Expression and clinical significance of METTL3 in prostate cancer[J]. *The Journal of Practical Medicine*), 2019, 35(1): 75–79.
- [41] CAI J R, YANG F, ZHAN H L, *et al.* RNA m<sup>6</sup>A methyltransferase METTL3 promotes the growth of prostate cancer by regulating Hedgehog pathway[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2019, 12: 9143–9152.
- [42] LIN Z, HSU P J, XING X D, *et al.* Mettl3–/Mettl14–mediated mRNA N<sup>6</sup>–methyladenosine modulates murine spermatogenesis[J]. *Cell Research*, 2017, 27(10): 1216–1230.
- [43] YANG Y, HUANG W, HUANG J T, *et al.* Increased N<sup>6</sup>–methyladenosine in human sperm RNA as a risk factor for asthenozoospermia[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 24345.
- [44] 夏维, 胡玲, 刘东, 等. m<sup>6</sup>A 去甲基化酶 ALKBH5 与弱精症的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*(XIA Wei, HU Ling, LIU Dong, *et al.* Correlation between ALKBH5 and asthenozoospermia[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*), 2021, 42(6): 700–703.
- [45] ZHENG G Q, DAHL J A, NIU Y M, *et al.* ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Molecular Cell*, 2013, 49(1): 18–29.
- [46] ZHAO T X, WANG J K, WU Y H, *et al.* Increased m<sup>6</sup>A modification of RNA methylation related to the inhibition of demethylase FTO contributes to MEHP–induced Leydig cell injury[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 268(Pt A): 115627.
- [47] 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]. *Fertility and Sterility*, 2016, 105(5): 1170–1179.e5.
- [48] LI J F, MENG S, XU M J, *et al.* Downregulation of N<sup>6</sup>–methyladenosine binding YTHDF2 protein mediated by miR–493–3p suppresses prostate cancer by elevating N<sup>6</sup>–methyladenosine levels[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3): 3752–3764.
- [49] HUANG T, LIU Z D, ZHENG Y, *et al.* YTHDF2 promotes spermatogonial adhesion through modulating MMPs decay via m<sup>6</sup>A/mRNA pathway[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11: 37.
- [50] CAI Z L, ZHANG J Z, XIONG J, *et al.* New insights into the potential mechanisms of spermatogenic failure in patients with idiopathic azoospermia[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2020, 26(7): 469–484.
- [51] WALKER W H. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis[J]. *Spermatogenesis*, 2011, 1(2): 116–120.
- [52] CHEN X C, WANG J N, TAHIR M, *et al.* Current insights into the implications of m<sup>6</sup>A RNA methylation and autophagy interaction in human diseases[J]. *Cell & Bioscience*, 2021, 11: 147.
- [53] CHEN Y B, WANG J, XU D H, *et al.* m<sup>6</sup>A mRNA methylation regulates testosterone synthesis through modulating autophagy in Leydig cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 457–475.
- [54] LIU L, LI H, HU D Y, *et al.* Insights into N<sup>6</sup>–methyladenosine and programmed cell death in cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21: 32.
- [55] 张妍, 朱孟雯, 刘桐, 等. N<sup>6</sup>–甲基腺苷 (m<sup>6</sup>A) RNA 修饰在生殖系统疾病中作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*(ZHANG Yan, ZHU Mengwen, LIU Tong, *et al.* Research progress on the role of N<sup>6</sup>–methyladenosine (m<sup>6</sup>A) RNA modification in reproductive system diseases[J]. *Basic & Clinical Medicine*), 2021, 41(9): 1347–1351.
- [56] LI J F, XIE H Y, YING Y F, *et al.* YTHDF2 mediates the mRNA degradation of the tumor suppressors to induce AKT phosphorylation in N<sup>6</sup>–methyladenosine–dependent way in prostate cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19: 152.
- [57] HAN W, YU F, WANG R, *et al.* Valproic acid sensitizes glioma cells to luteolin through induction of apoptosis and autophagy via Akt signaling[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2021, 41(8): 1625–1634.
- [58] XIA J B, DAI L J, WANG L S, *et al.* Ganoderic acid DM induces autophagic apoptosis in non–small cell lung cancer cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR activity[J]. *Chemico–Biological Interactions*, 2020, 316: 108932.
- [59] WANG X X, WU R F, LIU Y H, *et al.* m<sup>6</sup>A mRNA methylation controls autophagy and adipogenesis by targeting *Atg5* and *Atg7*[J]. *Autophagy*, 2020, 16(7): 1221–1235.
- [60] SALGADO–MONTILLA J L, RODRÍGUEZ–CABÁN J L, SÁNCHEZ–GARCÍA J, *et al.* Impact of FTO SNPs rs9930506 and rs9939609 in prostate cancer severity in a cohort of Puerto Rican men[J]. *Archives in Cancer Research*, 2017, 5(3): 148.
- [61] LEWIS S J, MURAD A, CHEN L N, *et al.* Associations between an obesity related genetic variant (*FTO* rs9939609) and prostate cancer risk[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13485.
- [62] 李玲, 徐小洁, 叶棋浓. 细胞自噬与肿瘤[J]. *中国生物化学与分子生物学报*(LI Ling, XU Xiaojie, YE Qiong. Autophagy and tumor[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*), 2013, 29(11): 995–1001.
- [63] ZHU H T, GAN X L, JIANG X W, *et al.* ALKBH5 inhibited autophagy of epithelial ovarian cancer through miR–7 and BCL–2[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38: 163.
- [64] LIU J, ECKERT M A, HARADA B T, *et al.* m<sup>6</sup>A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer[J]. *Nature Cell Biology*, 2018, 20(9): 1074–1083.

- [20] DREVENSTEDT G L, CRIMMINS E M, VASUNILASHORN S, *et al.* The rise and fall of excess male infant mortality[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 2008, 105(13): 5016–5021.
- [21] READ J S, TROENDLE J F, KLEBANOFF M A. Infectious disease mortality among infants in the United States, 1983 through 1987[J]. American Journal of Public Health, 1997, 87(2): 192–198.
- [22] MAGE D T, DONNER E M. The fifty percent male excess of infant respiratory mortality[J]. Acta Paediatrica, 2004, 93(9): 1210–1215.
- [23] 张明春, 周晓, 吴虹林, 等. 圈养大熊猫体重的变化规律[J]. 兽类学报(ZHANG Mingchun, ZHOU Xiao, WU Honglin, *et al.* Variation of body weight in all age groups of captive giant pandas (*Ailuropoda melanoleuca*)[J]. Acta Theriologica Sinica, 2021, 41(4): 468–475.
- [24] BRONIKOWSKI A M, ALTMANN J, BROCKMAN D K, *et al.* Aging in the natural world: comparative data reveal similar mortality patterns across primates[J]. Science, 2011, 331(6022): 1325–1328.
- [25] 陈家瑞, 张守栋, 李邦, 等. 利用胎盘研究藏羚羊(*Pantholops hodgsonii*)初生性别比例[J]. 生命科学研究(CHEN Jiarui, ZHANG Shoudong, LI Bang, *et al.* Studies on offspring sex ratio of Tibetan antelope (*Pantholops hodgsonii*) by placenta[J]. Life Science Research, 2016, 20(6): 471–474, 496.
- [26] FRANK S A, HURST L D. Mitochondria and male disease[J]. Nature, 1996, 383(6597): 224.
- [27] INNOCENTI P, MORROW E H, DOWLING D K. Experimental evidence supports a sex-specific selective sieve in mitochondrial genome evolution[J]. Science, 2011, 332(6031): 845–848.
- [28] CAMUS M F, CLANCY D J, DOWLING D K. Mitochondria, maternal inheritance, and male aging[J]. Current Biology, 2012, 22(18): 1717–1721.
- [29] TOWER J. Sex-specific regulation of aging and apoptosis[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2006, 127(9): 705–718.
- [30] HORVATH S, GURVEN M, LEVINE M E, *et al.* An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease[J]. Genome Biology, 2016, 17: 171.
- [31] JOENG K S, SONG E J, LEE K J, *et al.* Long lifespan in worms with long telomeric DNA[J]. Nature Genetics, 2004, 36(6): 607–611.
- [32] WATSON R L, BIRD E J, UNDERWOOD S, *et al.* Sex differences in leucocyte telomere length in a free-living mammal[J]. Molecular Ecology, 2017, 26(12): 3230–3240.
- [33] BELTRÁN-SÁNCHEZ H, FINCH C E, CRIMMINS E M. Twentieth century surge of excess adult male mortality[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 2015, 112(29): 8993–8998.

(上接第 47 页)

- [65] SONG H W, FENG X, ZHANG H, *et al.* METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m<sup>6</sup>A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes[J]. Autophagy, 2019, 15(8): 1419–1437.
- [66] LI Q, NI Y, ZHANG L R, *et al.* HIF-1 $\alpha$ -induced expression of m<sup>6</sup>A reader YTHDF1 drives hypoxia-induced autophagy and malignancy of hepatocellular carcinoma by promoting ATG2A and ATG14 translation[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6: 76.
- [67] CHEN X, GONG W, SHAO X Y, *et al.* METTL3-mediated m<sup>6</sup>A modification of ATG7 regulates autophagy-GATA4 axis to promote cellular senescence and osteoarthritis progression[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2022, 81(1): 87–99.
- [68] CAO Z B, ZHANG L, HONG R Y, *et al.* METTL3-mediated m<sup>6</sup>A methylation negatively modulates autophagy to support porcine blastocyst development[J]. Biology of Reproduction, 2021, 104(5): 1008–1021.
- [69] SHETTY S, HALL M N. More writing: mTORC1 promotes m<sup>6</sup>A mRNA methylation[J]. Molecular Cell, 2021, 81(10): 2057–2058.
- [70] CHO S, LEE G, PICKERING B F, *et al.* mTORC1 promotes cell growth via m<sup>6</sup>A-dependent mRNA degradation[J]. Molecular Cell, 2021, 81(10): 2064–2075.e8.
- [71] VILLA E, SAHU U, O'HARA B P, *et al.* mTORC1 stimulates cell growth through SAM synthesis and m<sup>6</sup>A mRNA-dependent control of protein synthesis[J]. Molecular Cell, 2021, 81(10): 2076–2093.e9.
- [72] JIN S H, ZHANG X Y, MIAO Y Y, *et al.* m<sup>6</sup>A RNA modification controls autophagy through upregulating ULK1 protein abundance[J]. Cell Research, 2018, 28(9): 955–957.
- [73] SHEN M, LI Y J, WANG Y Q, *et al.* N<sup>6</sup>-Methyladenosine modification regulates ferroptosis through autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. Redox Biology, 2021, 47: 102151.
- [74] HAO W C, DIAN M J, ZHOU Y, *et al.* Autophagy induction promoted by m<sup>6</sup>A reader YTHDF3 through translation upregulation of FOXO3 mRNA[J]. Nature Communications, 2022, 13: 5845.