

E3泛素连接酶在骨关节炎发生发展中的作用机制研究进展



彭皖琪^{1,2}, 施郁洁³, 韦永涵³, 王泽鑫⁴, 陈致远⁵, 李程⁴, 邵军^{1,3}

1. 暨南大学口腔医学院 (广州 510632)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 广州市中西医结合医院口腔中心 (广州 510800)
4. 武汉大学中南医院口腔科 (武汉 430071)
5. 湖北医药学院口腔医学院 (湖北十堰 442000)

【摘要】骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种全球流行的退行性关节疾病, 以进行性软骨破坏、滑膜炎、软骨下骨重建和骨赘形成为主要特征。遗传、环境、生物力学和慢性炎症等因素可能参与 OA 的进展, 但其发病机制尚未明确。蛋白质泛素化是一类重要的翻译后修饰过程, 通过对特定蛋白质泛素化修饰, 影响蛋白质的稳定性和定位。泛素化修饰已被发现与心血管疾病、肿瘤、神经退行性疾病及 OA 等许多疾病相关, 其中 E3 泛素连接酶能够特异性识别蛋白质底物, 是泛素化修饰过程的关键因子。目前神经前体细胞表达发育下调蛋白 4 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4, NEDD4) 家族 E3 泛素连接酶在 OA 发病机制研究中受到广泛关注, 其通过特定的泛素化作用调节软骨和骨细胞的活性和稳态, 加速或改善 OA 的发生和发展。本文综述 NEDD4 家族中常见 E3 泛素连接酶与 OA 中细胞增殖、分化及凋亡、自身免疫活动、炎症的关系, 并探讨了靶向调控 E3 泛素连接酶在治疗 OA 中的潜力, 旨在为 OA 的诊疗提供新的临床策略。

【关键词】骨关节炎; 泛素化; E3 泛素连接酶; 软骨

【中图分类号】R 684.3 **【文献标识码】**A

Research progress on the mechanism of E3 ubiquitin ligase in the occurrence and development of osteoarthritis

PENG Wanqi^{1,2}, SHI Yujie³, WEI Yonghan³, WANG Zexin⁴, CHEN Zhiyuan⁵, LI Cheng⁴, SHAO Jun^{1,3}

1. School of Stomatology Jinan University, Guangzhou 510632, China
2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
3. Department of Stomatology, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Guangzhou 510800, China
4. Department of Stomatology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
5. School of Stomatology, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding authors: LI Cheng, Email: dentistlee0721@whu.edu.cn; SHAO Jun, Email: zqsjza@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501133

基金项目: 武汉大学中南医院学科能力建设项目 (YYXKNLJS2024008-05)

通信作者: 李程, 博士, 主治医师, Email: dentistlee0721@whu.edu.cn

邵军, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: zqsjza@163.com

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is a globally prevalent degenerative joint disease characterized by progressive cartilage destruction, synovial inflammation, subchondral bone remodeling and osteophyte formation. Although it is well established that genetic, environmental, biomechanical factors and chronic inflammation may be involved in the progression of OA, the precise pathogenesis of OA remains only partially understood. Protein ubiquitination is an important class of post-translational modifications that affects the stability and localization of proteins by modifying specific proteins with ubiquitination and has been found to be associated with various diseases, including cardiovascular diseases, neoplasms, nerve degeneration and OA. E3 ubiquitin ligase plays a particularly essential role in the process of ubiquitination modification with its ability to specifically recognize protein substrates. At present, E3 ubiquitin ligases from the neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4 (NEDD4) family are receiving increasing attention in research on the pathophysiology of OA. They accelerate or improve the occurrence and development of OA by using targeted ubiquitination to control the function and homeostasis of cartilage and bone cells. The review summarizes an overview of the relationship between common E3 ubiquitin ligases in the NEDD4 family and OA processes such as proliferation, differentiation, apoptosis, autoimmune activity, and inflammation and explores the potential of targeted E3 ubiquitin ligase regulation in the treatment of OA, thereby providing a new strategy for diagnosis and treatment of OA in clinical strategies.

【Keywords】 Osteoarthritis; Ubiquitination; E3 ubiquitin ligase; Cartilage

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以软骨退化为主的慢性关节疾病, 其特征包括慢性疼痛和关节病理性改变 (如关节软骨损伤、滑膜炎、软骨下骨重塑和骨赘形成等)^[1-3]。随着人口老龄化和肥胖率的增加, OA 患病率正逐年攀升, 给全球带来了巨大的疾病负担^[4-5]。慢性炎症、物理损伤和衰老是 OA 发病的常见诱因, 早期学者认为 OA 是一种由简单的磨损与撕裂主导的疾病, 关节的长期过度负荷与生物力学失衡可引起关节内炎症和软骨破坏, 随后导致关节僵硬、肿胀及活动能力减退^[6]。近期研究则认为 OA 的发病过程是一种主动的动态变化, 源于关节组织修复和破坏之间的稳态失衡, 研究软骨退行性改变的分子水平变化及机制对寻找 OA 新型治疗靶点具有重要的意义^[7]。

蛋白质翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs) 是指蛋白质在合成后通过化学修饰改变其功能、定位或稳定性的过程, 包括磷酸化、泛素化和糖基化等^[8]。PTMs 可通过调控炎症、自噬和细胞衰老等过程参与 OA 的进展^[9-10], 泛素化是其中一种重要的 PTMs 方式, 主要通过泛素-蛋白酶体途径发挥作用, 是泛素在一系列酶的催化作用下共价结合到靶蛋白上, 参与蛋白质亚细胞再定位和蛋白质稳定性及功能调节的过程。泛素化过程需要 3 种酶相互协同, 分

别是 E1 泛素激活酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶。首先, E1 泛素激活酶利用三磷酸腺苷提供的能量在自身半胱氨酸 (Cys) 基与泛素 C 端赖氨酸 (Lys) 基上形成高能硫酯键, 激活泛素分子, 活化的泛素通过硫酯键结合到 E2 结合酶的 Cys 残基上, 并在 E3 连接酶作用下通过泛素的 C 端与靶蛋白 Lys 残基形成氨基肽键, 从而将泛素转移到靶蛋白上^[11]。这 3 种泛素化酶水平异常会导致线粒体功能障碍, 抑制软骨细胞自噬, 引起信号通路失调, 进而导致 OA 的发生^[12]。而 E3 泛素连接酶因其特异性识别蛋白质底物的功能, 在整个蛋白质的降解过程中发挥了至关重要的作用。本文就神经前体细胞表达发育下调蛋白 4 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4, NEDD4) 家族中常见的 E3 泛素连接酶在 OA 中的作用机制进行综述, 旨在为 OA 进一步的研究和治疗提供科学依据。

1 OA 的病理学概述

关节软骨是一种高度分化的结缔组织, 其结构由少量软骨细胞 (仅占组织总体积的 1%) 及其分泌的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 共同构成^[13]。ECM 主要由胶原纤维网络和糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAGs) 组成, 软骨细胞主要通过调节 ECM 来维持软骨稳态及结构

完整性^[14]。在 OA 病理状态下,细胞衰老、机械损伤及慢性炎症通过诱导软骨细胞自噬抑制、线粒体功能障碍及炎性小体异常激活,导致退变软骨细胞积累和 ECM 代谢失衡。衰老软骨细胞分泌的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及血小板结合蛋白基序的解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)异常升高,不可逆地降解胶原与 GAGs,破坏 ECM 合成-降解平衡^[15]。关节退化的另一个核心驱动因素是炎症,软骨裂解引起异物反应后,免疫细胞和滑膜细胞被激活,进一步抑制软骨修复能力^[16]。此外,OA 在软骨退变时常伴随软骨下骨重塑异常,在慢性炎症作用下,骨吸收与骨形成失调,破坏软骨下骨支撑,同时破骨细胞释放转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)和胰岛素样生长因子 1 等促进软骨细胞凋亡及退化^[17]。最终,软骨 ECM 降解速率超越再生能力,关节进入不可退变阶段,导致关节的结构破坏和功能衰竭。

2 E3泛素连接酶概述

E3 泛素连接酶(E3 ubiquitin ligase)是泛素化修饰的关键酶,负责识别特定底物,并将泛素转移到底物上。E3 泛素连接酶能通过泛素化来调节自身蛋白的稳定性和泛素连接酶活性,人类基因组中编码了 600 多个 E3 泛素连接酶,与 E1 泛素激活酶和 E2 泛素结合酶相比,E3 泛素连接酶表现出结构多样性^[11]。根据 E3 泛素连接酶的特征结构域特点和泛素转移到底物蛋白的机制,可以分为三种主要类型:RING 结构域 E3 泛素连接酶、RBR E3 泛素连接酶及 HECT 结构域 E3 泛素连接酶(HECT E3s)^[18]。HECT E3s 是 E3 泛素连接酶亚家族中的关键成员,其 C 端包含 350 个氨基酸残基^[19]。NEDD4 家族 E3 泛素连接酶是最早发现的 HECT E3s 亚家族之一,它们由 C 端的催化 HECT 结构域、N 端 C2 结构域以及负责细胞定位和底物识别的 WW 结构域组成^[20]。NEDD4 家族 E3 泛素连接酶通过调节包括上皮钠通道^[21]、成纤维细胞生长因子受体^[22]、B 细胞淋巴瘤因子 2 相互作用蛋白^[23]等下游底物在内的泛素途径降解,在许多疾病的发生和进展中发挥着关键作用。近些年来,NEDD4 家族中的许多成员被证实与 OA 的疾病进程有关,包括 WW 结

构域 E3 泛素连接酶(WWP)、Itch E3 泛素连接酶(ITCH)、Smad 泛素化调节因子(Smurf)等^[24-26]。

3 常见NEDD4家族E3泛素连接酶在OA中的作用

3.1 WWP1在OA中的作用

WWP1 包含 1 个 C2 结构域、4 个 WW 结构域和 1 个 HECT 结构域^[27],C 端的 HECT 结构域可以与泛素结合酶相互作用,是 E3 泛素连接酶活性的主要来源^[28]。Wang 等^[29]通过分析 GSE117999 数据集确定 OA 的差异表达基因、枢纽基因及关键基因,鉴定出了包括 *WWP1* 在内的 10 个关键基因,以及 3 个与关键基因相关的 miRNA,其中 Has-miR-142-5p 可抑制 *WWP1* 基因的表达,提示 *WWP1* 基因水平升高可能是 OA 的危险因素。OA 的发展与衰老密切相关,在老龄小鼠模型中发现 WWP1 蛋白表达量增加并伴随骨量流失^[30]。与体内模型相似,在体外实验中发现 WWP1 抑制骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨分化,并通过多泛素化降解 BMSCs 中的 Kruppel 样因子 5(kruppel-like factor 5, KLF5)抑制 KLF5/ β -Catenin 信号通路,从而减少 Runt 相关转录因子 2 基因(Runt-related transcription factor 2 gene, *Runx2*)、I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链基因(collagen type I alpha 1 chain gene, *Colla1*)和其他成骨标志物的表达水平^[31]。而将 BMSCs 置于含有 *Wwp1* 基因的 siRNA 的水凝胶中时,发现 *Colla1* 和成骨因子(如 *Runx2*)的基因表达水平增加^[32]。在 OA 进展过程中 Notch 信号通路的激活可以促进关节腔中炎症因子的产生,并抑制间充质细胞分化为成骨细胞^[33]。而 Notch 可与 WWP1 的 HECT 结构域相互作用并进一步驱动 WWP1 核质转移,同时以非经典方式激活 Notch 信号通路^[34]。WWP1 在 OA 进程中抑制成骨分化并加剧炎症反应,其介导的蛋白降解网络在骨代谢失衡及软骨-骨稳态重建过程中可能成为 OA 治疗新靶标。

3.2 WWP2在OA中的作用

WWP2 同样包含 1 个 C2 域、1 个 HECT 域和 4 个 WW 域^[35]。在小鼠胚胎的发育过程中,WWP2 是软骨发育的关键分子,其表达部位由肢芽逐渐转移至关节和增殖的软骨细胞中。SOX 转

录因子 9 (SRY-box transcription factor 9, SOX9) 可直接激活软骨成熟特异性基因 II 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 (collagen type II $\alpha 1$ chain, *Col2a1*) 并促进间充质细胞向软骨细胞的分化及 ECM 合成, 研究发现 SOX9 可直接激活 WWP2 表达, 同时依赖 WWP2 的质核转移以及转录复合物形成的功能, 放大 SOX9 的转录活性, 进一步增强软骨基因的表达并促进软骨细胞分化与细胞基质合成^[36]。在 OA 患者外周血单核细胞的全基因组和通路分析中, *WWP2* 被鉴定为差异表达基因, 在 OA 病例中, *WWP2* 基因的表达显著下调, 同时 KEGG 通路分析提示其下调可能影响泛素化修饰及 TGF- β 信号通路, 进一步加剧软骨退化和炎症反应^[37]。而体外实验发现, *WWP2* 通过泛素-蛋白酶体途径降解 RUNX2, 降低了 RUNX2 诱导的 ADAMTS5 表达, 从而减轻了 OA 中软骨细胞的损伤, 保护并维持软骨稳态, 在机械应力超载和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 刺激后, 软骨细胞中的 *WWP2* 水平下降^[38]。也有部分研究认为, *WWP2* 的积累对软骨稳态产生不良影响, 表现为 *WWP2* 水平的上调导致已知的软骨降解标志物缺氧相关因子内皮 PAS 结构域蛋白 1 增加, 生长分化因子 10、斯钙素 2 和间隙连接蛋白 $\alpha 1$ 这 3 种维持软骨稳态的标志物表达下降^[39]。*WWP2* 在 OA 发展中对软骨稳态维持起双重调控作用, 而具体机制可能涉及疾病进程中的动态平衡, 需要更多特异性调控模型, 为靶向干预提供精准依据。

3.3 ITCH在OA中的作用

ITCH 是一种包含 4 个 WW 结构域的 E3 泛素连接酶, 其功能异常与自身免疫性疾病及炎症调控相关。研究表明, 小鼠缺乏 ITCH 可引起消化或呼吸系统器官的炎症性疾病, 包括肠炎和慢性肺炎, 提示 ITCH 在限制过度免疫反应中起关键作用^[40-42]。在 OA 研究中, Lin 等^[43]发现 ITCH 可通过抑制巨噬细胞极化来延缓小鼠创伤后骨关节炎 (post-traumatic osteoarthritis, PTOA) 的进展, 研究者观察到 ITCH 全基因敲除的 PTOA 小鼠会出现更严重的关节组织损伤和促炎型 M1 巨噬细胞浸润, 证实 ITCH 通过抑制巨噬细胞向促炎表型转化发挥关节保护功能。此外, ITCH 可以在炎症刺激下实现自身泛素化并最终降解, 导致炎症状态的持续, 而蛋白酶体抑制剂的使用可以中断这一进程。在另一项研究中, 研究者证明了

ITCH 可以通过介导 OA 软骨细胞中锯齿状经典 Notch 配体 1 (JAG1) 的泛素化降解, 改善脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的软骨细胞损伤, 而 OA 患者软骨组织中普遍存在 ITCH 表达下调与 JAG1 蛋白异常积累的现象。体外实验证实, 过表达 ITCH 可显著抑制 LPS 诱导的 Notch1 信号激活, 从而阻断软骨细胞凋亡、炎症和 ECM 降解^[44]。这些证据提示 ITCH 可能是 OA 进展中的保护性调控因子, 在 OA 中发挥抗炎与软骨保护作用, 而因 ITCH 功能缺失导致的免疫-代谢紊乱为 OA 治疗提供了新的干预方向。

3.4 Smurf1在OA中的作用

Smurf1 包含 1 个 C2 域、1 个 HECT 域和 2 个 WW 域, 通过调控骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路和软骨细胞外基质代谢, 在骨与软骨稳态中发挥关键作用^[45]。研究表明, Smurf1 通过靶向降解 BMP 信号通路裂原活化蛋白激酶激酶 2 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2, MEKK2) 负向调控成骨细胞活性, 在 Smurf1 缺陷小鼠中, MEKK2 蛋白积累导致 BMP 信号过度激活, 并显著增强成骨细胞分化及骨形成能力^[46]。在软骨细胞中, Smurf1 过表达可通过泛素化降解成骨转录因子 RUNX2, 抑制软骨细胞异常钙化并维持其软骨形成能力^[47]。Smurf1 表达下调会解除对 BMP 信号的抑制, 导致软骨细胞中 *Col2a1* 等基质合成标志物显著减少, 加速软骨退变。例如, 在小鼠胚胎固定模型中, *Smurf1* 表达下降伴随 BMP 信号异位激活, 而过表达 *Smurf1* 可逆转这一病理表型, 恢复 *Col2a1* 水平^[48]。在 OA 小鼠模型中, 软骨组织 Smurf1 表达显著降低, 而腹腔注射 BMP 信号激活剂他莫昔芬可加剧关节退变; 相反, 局部注射 BMP 信号抑制剂 LDN-193189 能有效减轻软骨破坏, 提示 BMP 信号过度激活是 OA 发生的重要驱动因素, 而 Smurf1 的功能缺失可能通过解除对 BMP 通路的抑制加速疾病进程^[49]。上述证据提示 Smurf1 可作为 BMP 信号的双向调节因子, 其异常表达可能成为 OA 治疗的干预靶点。

3.5 Smurf2在OA中的作用

Smurf2 与 Smurf1 结构相似, 具有 1 个 C2 域、1 个 HECT 域和 2 个 WW 域, 通过靶向调节 BMP 信号途径中的 Smad 蛋白以及其他信号分子的稳定性和活性, 调节骨与软骨细胞增殖、分化和凋

亡的动态平衡^[50]。Smurf2 在 OA 中呈现与 Smurf1 相反的病理特征：与非 OA 软骨组织相比，OA 患者关节软骨中 Smurf2 表达显著上调，并且 Smurf2 过表达小鼠会自发出现软骨退变、骨赘形成等典型 OA 表型，提示 Smurf2 异常积累可能通过分解代谢通路的过度激活引起关节退变；通过对比野生型与 Smurf2 缺陷小鼠的骨骼表型发现，Smurf2 缺失虽未影响成年期骨骼发育与软骨稳态维持，但可轻微缓解 PTOA 的严重程度（表现为软骨下骨硬化减轻及滑膜炎症抑制）。体外实验证实，Smurf2 缺陷的软骨细胞在 TGF- β 3 或 IL-1 β 刺激下，基质合成基因（如 Col2a1）表达上调，而分解代谢酶（如 MMPs）活性降低^[51]。这一矛盾现象提示 Smurf2 在 OA 中可能具有阶段依赖性调控作用，在 OA 早期通过降解 Smad 蛋白限制过度修复反应，而慢性炎症环境下其异常积累会加剧分解代谢失衡，因此单纯抑制 Smurf2 不足以实现持续疗效。此外，OA 软骨组织中高表达的环状 RNA Circ_0116061 主要通过吸附 miR-200b-3p 解除其对 Smurf2 的抑制作用，进而促进 OA 软骨细胞的凋亡和炎症反应，这一机制为靶向非编码 RNA 干预 Smurf2 异常活化提供了新思路^[52]。Smurf2 在 OA 进程中展现动态调控的双重角色，需根据不同时期 OA 进行特异性干预。

4 结语

OA 的发病机制涉及多个生物过程，其病理进程涉及复杂的分子网络调控，其中 E3 泛素连接酶作为泛素-蛋白酶体系统的重要成员，通过特异性降解或修饰关键信号分子，影响软骨代谢、炎症反应及骨重塑平衡。本文阐述 NEDD4 家族 E3 泛素连接酶（WWP1、WWP2、ITCH、Smurf1、Smurf2）在 OA 中的作用机制：WWP1 通过抑制成骨分化与激活 Notch 信号加剧炎症及软骨退变；WWP2 则呈现动态调控特性，其表达失衡可能通过 TGF- β 通路或 EPAS1 介导的缺氧反应驱动分解代谢；ITCH 通过降解 JAG1 抑制 Notch 信号，并调控巨噬细胞极化，发挥抗炎与软骨保护作用；Smurf1/2 作为 BMP 信号的双向调节枢纽，其功能异常导致骨-软骨代谢失衡，且 Smurf2 的病理作用进一步受非编码 RNA 网络的调控。这些发现不仅揭示了 E3 泛素连接酶在 OA 中的核心地位，也为靶向干预提供了新方向。

未来研究可深入探讨 E3 泛素连接酶的动态修饰（如磷酸化、自泛素化）及其在 OA 不同病理阶段的特异性功能，同时探索 NEDD4 家族成员间的协同或拮抗作用，推动 OA 研究从机制探索向临床转化的跨越。

伦理声明：不适用

作者贡献：查阅文献：彭皖琪、陈致远、王泽鑫；
论文撰写：彭皖琪；论文修改：施郁洁、韦永涵；
论文审定：李程、邵军

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Perruccio AV, Young JJ, Wilfong JM, et al. Osteoarthritis year in review 2023: epidemiology & therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(2): 159–165. DOI: [10.1016/j.joca.2023.11.012](https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.012).
- 2 Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, et al. The burden of osteoarthritis: is it a rising problem?[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2023, 37(2): 101836. DOI: [10.1016/j.berh.2023.101836](https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101836).
- 3 Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293–311. DOI: [10.1016/j.mcna.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007).
- 4 Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, et al. Obesity and osteoarthritis[J]. Maturitas, 2016, 89: 22–28. DOI: [10.1016/j.maturitas.2016.04.006](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.006).
- 5 Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(7): 1172–1183. DOI: [10.1002/art.42089](https://doi.org/10.1002/art.42089).
- 6 Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors[J]. Ann Intern Med, 2000, 133(8): 635–646. DOI: [10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016](https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016).
- 7 Jiang Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 207–215. DOI: [10.1016/j.joca.2021.11.009](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.009).
- 8 Lee JM, Hammarén HM, Savitski MM, et al. Control of protein stability by post-translational modifications[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 201. DOI: [10.1038/s41467-023-35795-8](https://doi.org/10.1038/s41467-023-35795-8).
- 9 Liao SY, Zheng QQ, Shen HT, et al. HECTD1-mediated ubiquitination and degradation of rubicon regulates autophagy and osteoarthritis pathogenesis[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(3): 387–400. DOI: [10.1002/art.42369](https://doi.org/10.1002/art.42369).
- 10 Gong Z, Zhu J, Chen J, et al. CircRREB1 mediates lipid metabolism related senescent phenotypes in chondrocytes through FASN post-translational modifications[J]. Nat Commun, 2023,

- 14(1): 5242. DOI: [10.1038/s41467-023-40975-7](https://doi.org/10.1038/s41467-023-40975-7).
- 11 Cockram PE, Kist M, Prakash S, et al. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 591–605. DOI: [10.1038/s41418-020-00708-5](https://doi.org/10.1038/s41418-020-00708-5).
- 12 Lin Y, Jiang S, Su J, et al. Novel insights into the role of ubiquitination in osteoarthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 112026. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.112026](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112026).
- 13 Umlauf D, Frank S, Pap T, et al. Cartilage biology, pathology, and repair[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(24): 4197–4211. DOI: [10.1007/s00018-010-0498-0](https://doi.org/10.1007/s00018-010-0498-0).
- 14 Archer CW, Francis-West P. The chondrocyte[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(4): 401–404. DOI: [10.1016/s1357-2725\(02\)00301-1](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00301-1).
- 15 Grillet B, Pereira RVS, Van Damme J, et al. Matrix metalloproteinases in arthritis: towards precision medicine[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(6): 363–377. DOI: [10.1038/s41584-023-00966-w](https://doi.org/10.1038/s41584-023-00966-w).
- 16 De Roover A, Escribano-Núñez A, Monteagudo S, et al. Fundamentals of osteoarthritis: inflammatory mediators in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(10): 1303–1311. DOI: [10.1016/j.joca.2023.06.005](https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.06.005).
- 17 Hu W, Chen Y, Dou C, et al. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4): 413–422. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-218089](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218089).
- 18 Metzger MB, Hristova VA, Weissman AM. HECT and RING finger families of E3 ubiquitin ligases at a glance[J]. *Cell Sci*, 2012, 125(3): 531–537. DOI: [10.1242/jcs.091777](https://doi.org/10.1242/jcs.091777).
- 19 Song MS, Pandolfi PP. The HECT family of E3 ubiquitin ligases and PTEN[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 43–51. DOI: [10.1016/j.semcancer.2021.06.012](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.06.012).
- 20 Wang ZW, Hu X, Ye M, et al. NEDD4 E3 ligase: functions and mechanism in human cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 2): 92–101. DOI: [10.1016/j.semcancer.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.006).
- 21 Staub O, Dho S, Henry P, et al. WW domains of Nedd4 bind to the proline-rich PY motifs in the epithelial Na⁺ channel deleted in Liddle's syndrome[J]. *EMBO J*, 1996, 15(10): 2371–2380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8665844/>
- 22 Vecchione A, Marchese A, Henry P, et al. The Grb10/Nedd4 complex regulates ligand-induced ubiquitination and stability of the insulin-like growth factor I receptor[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(9): 3363–3372. DOI: [10.1128/MCB.23.9.3363-3372.2003](https://doi.org/10.1128/MCB.23.9.3363-3372.2003).
- 23 Platta HW, Abrahamsen H, Thoresen SB, et al. Nedd4-dependent lysine-11-linked polyubiquitination of the tumour suppressor Beclin 1[J]. *Biochem J*, 2012, 441(1): 399–406. DOI: [10.1042/BJ20111424](https://doi.org/10.1042/BJ20111424).
- 24 Wang Y, Wu Z, Wang C, et al. The role of WWP1 and WWP2 in bone/cartilage development and diseases[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(11): 2907–2919. DOI: [10.1007/s11010-023-04917-7](https://doi.org/10.1007/s11010-023-04917-7).
- 25 Lin Z, Miao J, Zhang T, et al. JUNB-FBXO21-ERK axis promotes cartilage degeneration in osteoarthritis by inhibiting autophagy[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(2): e13306. DOI: [10.1111/acer.13306](https://doi.org/10.1111/acer.13306).
- 26 Wu Q, Huang JH, Sampson ER, et al. Smurf2 induces degradation of GSK-3 β and upregulates β -catenin in chondrocytes: a potential mechanism for Smurf2-induced degeneration of articular cartilage[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(14): 2386–2398. DOI: [10.1016/j.yexcr.2009.05.019](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.05.019).
- 27 Flasza M, Gorman P, Roylance R, et al. Alternative splicing determines the domain structure of WWP1, a Nedd4 family protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(1): 431–437. DOI: [10.1006/bbrc.2001.6206](https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6206).
- 28 Zhi X, Chen C. WWP1: a versatile ubiquitin E3 ligase in signaling and diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(9): 1425–1434. DOI: [10.1007/s00018-011-0871-7](https://doi.org/10.1007/s00018-011-0871-7).
- 29 Wang B, Zhong JL, Jiang N, et al. Exploring the mystery of osteoarthritis using bioinformatics analysis of cartilage tissue[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2022, 25(1): 53–63. DOI: [10.2174/1386207323666201207100905](https://doi.org/10.2174/1386207323666201207100905).
- 30 Shu L, Zhang H, Boyce BF, et al. Ubiquitin E3 ligase Wwp1 negatively regulates osteoblast function by inhibiting osteoblast differentiation and migration[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(9): 1925–1935. DOI: [10.1002/jbmr.1938](https://doi.org/10.1002/jbmr.1938).
- 31 Huang Y, Xu Y, Feng S, et al. miR-19b enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes fracture healing through the WWP1/Smurf2-mediated KLF5/ β -catenin signaling pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(5): 973–985. DOI: [10.1038/s12276-021-00631-w](https://doi.org/10.1038/s12276-021-00631-w).
- 32 Wang Y, Malcolm DW, Benoit DSW. Controlled and sustained delivery of siRNA/NPs from hydrogels expedites bone fracture healing[J]. *Biomaterials*, 2017, 139: 127–138. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.001).
- 33 Saito T, Tanaka S. Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: notch and NF- κ B[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 94. DOI: [10.1186/s13075-017-1296-y](https://doi.org/10.1186/s13075-017-1296-y).
- 34 Flasza M, Nguyen Huu NS, Mazaleyrat S, et al. Regulation of the nuclear localization of the human Nedd4-related WWP1 protein by Notch[J]. *Mol Membr Biol*, 2006, 23(3): 269–276. DOI: [10.1080/09687860600665010](https://doi.org/10.1080/09687860600665010).
- 35 You S, Xu J, Guo Y, et al. E3 ubiquitin ligase WWP2 as a promising therapeutic target for diverse human diseases[J]. *Mol Aspects Med*, 2024, 96: 101257. DOI: [10.1016/j.mam.2024.101257](https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101257).
- 36 Nakamura Y, Yamamoto K, He X, et al. Wwp2 is essential for palatogenesis mediated by the interaction between Sox9 and mediator subunit 25[J]. *Nat Commun*, 2011, 2: 251. DOI: [10.1038/ncomms1242](https://doi.org/10.1038/ncomms1242).
- 37 Gao F, Yao Y, Zhang Y, et al. Integrating genome-wide association studies with pathway analysis and gene expression analysis highlights novel osteoarthritis risk pathways and genes[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 827. DOI: [10.3389/fgene.2019.00827](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00827).
- 38 Mokuda S, Nakamichi R, Matsuzaki T, et al. Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2429. DOI: [10.1038/s41467-019-10177-1](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10177-1).
- 39 Tuerlings M, Janssen GMC, Boone I, et al. WWP2 confers risk to

- osteoarthritis by affecting cartilage matrix deposition via hypoxia associated genes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(1): 39–48. DOI: [10.1016/j.joca.2022.09.009](https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.09.009).
- 40 Yin Q, Wyatt CJ, Han T, et al. ITCH as a potential therapeutic target in human cancers[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 2): 117–130. DOI: [10.1016/j.semcancer.2020.03.003](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.003).
- 41 Kathania M, Khare P, Zeng M, et al. Itch inhibits IL-17-mediated colon inflammation and tumorigenesis by ROR- γ t ubiquitination[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(8): 997–1004. DOI: [10.1038/ni.3488](https://doi.org/10.1038/ni.3488).
- 42 Ahmed N, Zeng M, Sinha I, et al. The E3 ligase Itch and deubiquitinase Cyld act together to regulate Tak1 and inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(12): 1176–1183. DOI: [10.1038/ni.2157](https://doi.org/10.1038/ni.2157).
- 43 Lin X, Wang W, McDavid A, et al. The E3 ubiquitin ligase Itch limits the progression of post-traumatic osteoarthritis in mice by inhibiting macrophage polarization[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(8): 1225–1236. DOI: [10.1016/j.joca.2021.04.009](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.009).
- 44 Qi L, Wang M, He J, et al. E3 ubiquitin ligase ITCH improves LPS-induced chondrocyte injury by mediating JAG1 ubiquitination in osteoarthritis[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 360: 109921. DOI: [10.1016/j.cbi.2022.109921](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109921).
- 45 Xing LP, Zhang M, Chen D. Smurf control in bone cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(3): 554–563. DOI: [10.1002/jcb.22586](https://doi.org/10.1002/jcb.22586).
- 46 Yamashita M, Ying SX, Zhang GM, et al. Ubiquitin ligase Smurf1 controls osteoblast activity and bone homeostasis by targeting MEKK2 for degradation[J]. *Cell*, 2005, 121(1): 101–113. DOI: [10.1016/j.cell.2005.01.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.035).
- 47 Schminke B, Kauffmann P, Schubert A, et al. Smurf1 and Smurf2 in progenitor cells from articular cartilage and meniscus during late-stage osteoarthritis[J]. *Cartilage*, 2021, 13(2_suppl): 117S–128S. DOI: [10.1177/1947603520967069](https://doi.org/10.1177/1947603520967069).
- 48 Singh PNP, Shea CA, Sonker SK, et al. Precise spatial restriction of BMP signaling in developing joints is perturbed upon loss of embryo movement[J]. *Development*, 2018, 145(5): dev153460. DOI: [10.1242/dev.153460](https://doi.org/10.1242/dev.153460).
- 49 Jaswal AP, Kumar B, Roelofs AJ, et al. BMP signaling: a significant player and therapeutic target for osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(11): 1454–1468. DOI: [10.1016/j.joca.2023.05.016](https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.05.016).
- 50 Wu Q, Kim KO, Sampson ER, et al. Induction of an osteoarthritis-like phenotype and degradation of phosphorylated Smad3 by Smurf2 in transgenic mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(10): 3132–3144. DOI: [10.1002/art.23946](https://doi.org/10.1002/art.23946).
- 51 Huang H, Veien ES, Zhang H, et al. Skeletal characterization of Smurf2-deficient mice and in vitro analysis of SMURF2-deficient chondrocytes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0148088. DOI: [10.1371/journal.pone.0148088](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148088).
- 52 Zheng W, Hou GH, Li Y. Circ_0116061 regulated the proliferation, apoptosis, and inflammation of osteoarthritis chondrocytes through regulating the miR-200b-3p/Smurf2 axis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 253. DOI: [10.1186/s13018-021-02391-9](https://doi.org/10.1186/s13018-021-02391-9).

收稿日期: 2025 年 01 月 23 日 修回日期: 2025 年 03 月 25 日

本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 彭皖琪, 施郁洁, 韦永涵, 等. E3泛素连接酶在骨关节炎发生发展中的作用机制研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(5): 572–578. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501133](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501133).

Peng WQ, Shi YJ, Wei YH, et al. Research progress on the mechanism of E3 ubiquitin ligase in the occurrence and development of osteoarthritis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(5): 572–578. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501133](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501133).