

引文格式：

黄童龄, 钟丽红, 卢兆成, 等. 快讯: 骨组织细胞的代谢与分化调控 [J]. 集成技术, 2021, 10(3): 103-104.

Huang TL, Zhong LH, Lu ZC, et al. Communication: the role of metabolic regulation and differentiation in bone cells [J]. Journal of Integration Technology, 2021, 10(3): 103-104.

快讯：骨组织细胞的代谢与分化调控

黄童龄^{1,2} 钟丽红^{1,2} 卢兆成¹ 管敏^{1*}

¹(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

²(中国科学院大学 北京 100049)

关键词 间充质干细胞；成骨细胞；破骨细胞；代谢；细胞分化

中图分类号 Q 291 **文献标志码** B **doi**: 10.12146/j.issn.2095-3135.20210325001

Communication: The Role of Metabolic Regulation and Differentiation in Bone Cells

HUANG Tongling^{1,2} ZHONG Lihong^{1,2} LU Zhaocheng¹ GUAN Min^{1*}

¹(Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

²(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

*Corresponding Author: min.guan@siat.ac.cn

Keywords mesenchymal stromal/stem cell; osteoblasts; osteoclasts; metabolism; cell differentiation

Funding This work is supported by National Key R&D Program of China (2018YFA0703100), National Natural Science Foundation of China (82072493, 81770882), Guangdong Special Support Program (2017TQ04R394), and Shenzhen Science and Technology Research Funding (KQJSCX20180330170052049, 20170502171625936)

随着中国人口的老龄化，骨质疏松症的发病率显著上升，高致残率使其成为我国重大医疗及公共卫生问题之一。骨质疏松症是以骨量减少和骨微结构退变，导致骨脆性增大和易发生脆性骨折为特征的全身性骨骼疾病。成骨细胞介导的骨形成

和破骨细胞介导的骨吸收的精细平衡构成了骨稳态。其中，成骨细胞由骨髓间充质干细胞分化而来，具有形成新骨的能力；而破骨细胞则主要来源于造血干细胞，是体内唯一具有骨吸收功能的细胞。人的一生都处于骨转换过程中，正常生理

收稿日期：2021-03-25 修回日期：2021-04-01

基金项目：科技部国家重点研发计划项目（2018YFA0703100）；国家自然科学基金项目（82072493, 81770882）；广东省特支计划项目（2017TQ04R394）；深圳市科技研究资助计划项目（KQJSCX20180330170052049, 20170502171625936）

作者简介：黄童龄，博士研究生，研究方向为代谢性骨疾病和干细胞代谢；钟丽红，硕士研究生，研究方向为干细胞代谢与分化；卢兆成，硕士研究生，研究方向为干细胞分化；管敏（通讯作者），研究员，博士研究生导师，研究方向为干细胞与组织修复再生、干细胞代谢与分化、核受体与转录调控以及代谢性疾病，E-mail: min.guan@siat.ac.cn.

条件下,破骨细胞附着于骨表面,开始降解骨的有机物和无机矿物质,形成骨吸收陷窝,随后成骨细胞聚集在吸收陷窝的底部,开始形成类骨质,最终矿化,形成新骨。骨质疏松症患者的骨转换特点是骨吸收增强而骨形成不足,这种骨重建失衡被认为是全身性骨丢失的主要原因。近年,骨组织细胞的代谢与分化的共调节成为研究的热点。本课题组2016—2021年的研究发现,葡萄糖等能量物质的代谢可影响骨组织细胞的分化和功能,代谢调控的异常可导致骨稳态失衡和骨质疏松。

作为骨生成的“种子”细胞,骨髓间充质干细胞(Mesenchymal Stromal/Stem Cell, MSC)的成骨分化及矿化是骨形成和骨再生的关键。MSC在Runx2和Osterix等关键转录因子的调控下依次分化为成骨祖细胞和成骨细胞。其中,成骨细胞分泌胶原蛋白和非胶原蛋白,构成骨基质的有机成分,此过程所需的核酸、蛋白等生物分子合成均需要能量供应。Huang等^[1]的研究发现,衰老可导致MSC能量代谢失衡、成骨分化能力减弱,而通过增强线粒体谷氨酰胺的回补代谢,可为细胞提供更多的碳源,提高衰老MSC的成骨分化能力,该研究提出能量物质代谢是影响干细胞分化的关键因素之一。骨基质中的无机盐成分主要以羟基磷灰石的形式沉积到基质蛋白中,早期的研究发现柠檬酸是骨磷灰石/胶原结构的重要组成部分,与骨骼的强度、硬度及韧性密切相关^[2]。然而,骨基质中柠檬酸根的细胞来源和形成过程尚不明确,目前仅在人前列腺上皮细胞发现大量柠檬酸盐合成和分泌,其主要原因是前列腺液中高含量的骨微环境中含有大量的锌离子(Zn^{2+}),在MSCs成骨分化过程中,锌离子转运蛋白ZIP1调控 Zn^{2+} 的摄入增加, Zn^{2+} 可抑制线粒体柠檬酸循环中的顺乌头酸酶的活性,从而抑制柠檬酸盐的氧化代谢、促进柠檬酸盐的积累。Fu等^[3]通过¹³C同位素标记葡萄糖的代谢流追踪实验和固体核磁共振技术证实,细胞内 Zn^{2+} /Runx2/Osterix/ZIP1正反

馈通路调控柠檬酸盐积累和沉积,促进骨形成。

破骨细胞是体内唯一具有溶解骨组织能力的细胞,其过度形成将导致骨稳态失衡和骨质疏松。破骨前体细胞受巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)等细胞因子调控,通过细胞融合而形成多核的成熟破骨细胞。其中,成熟的破骨细胞富含线粒体,线粒体是细胞的能量“工厂”,其活性和能量代谢可能与破骨细胞功能密切相关。本课题组2021年的研究发现,在破骨细胞分化过程中,雌激素相关受体 α (ERR α)是调控破骨分化和线粒体活性的关键转录因子,而天然单体化合物穿心莲内酯可作为潜在的ERR α 拮抗剂,抑制破骨的分化,改善骨质疏松模型小鼠的骨丢失(该成果尚未公开发表)。

细胞能量代谢是决定细胞分化命运的关键因素之一,衰老、激素、营养等多种因素可通过调控骨组织细胞代谢影响成骨或破骨细胞的分化和功能,导致骨重建失衡及骨质疏松的发生。从能量代谢角度探索骨重建过程细胞分化命运的调控机制,将为骨质疏松症的防治提供新的研究思路。

参 考 文 献

- [1] Huang TL, Liu RZ, Fu XK, et al. Aging reduces an ERR α -directed mitochondrial glutaminase expression suppressing glutamine anaplerosis and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(2): 411-424.
- [2] Hu YY, Rawal A, Schmidt-Rohr K. Strongly bound citrate stabilizes the apatite nanocrystals in bone [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(52): 22425-22429.
- [3] Fu XK, Li YY, Huang TL, et al. Runx2/osterix and zinc uptake synergize to orchestrate osteogenic differentiation and citrate containing bone apatite formation [J]. *Advanced Science*, 2018, 5(4): 1700755.