

· 综述 ·

OPG/RANKL/RANK 系统在成骨细胞和破骨细胞相互调节中的作用

仲蕾蕾¹ 杨冰¹ 黄晓斌² 孙元明¹

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)11-1010-04

摘要: 骨组织平衡由行使骨形成和骨吸收的成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC)共同维持。在骨重建中两种细胞之间相互调节,一方面,OB、前体细胞、基质细胞调节 OC 的数量和活性;另一方面,OC 反过来也可以调节 OB 的功能,从而形成一个反馈通路。OB 和 OC 之间的相互调节有助于骨重建过程中骨吸收和骨形成的偶联。近年来,OB 对 OC 骨吸收的调节已有较多研究,尤其是,OPG/RANKL/RANK 信号系统的发现对于理解 OB 对 OC 骨吸收的调节是一个巨大的飞跃。但 OC 对 OB 的调节研究相对较少。本综述讨论了 OB 和 OC 之间的相互调节作用,综述了 RANKL/RANK/OPG 系统在骨形成和骨重建中的作用。

关键词: OB; OC; OPG/RANKL/RANK 系统

Effects of RANKL/RANK/OPG system on modulation of osteoblasts and osteoclasts ZHONG Lei-lei¹, YANG Bing¹, HUANG Xiaobin², et al. ¹Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tsinghua University, Tianjin 300192; ²Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese academy of Sciences, Tianjin 300308, China

Abstract: Objective Skeletal homeostasis is maintained by bone forming cell osteoblasts (OB) and bone resorbing cell osteoclasts (OC). They modulate each other in the remodeling of the bone. On one hand, OBs, precursor cells, and stroma cells regulate the number and activity of OC. On the other hand, OCs can also reversely regulate OB function to form a feedback pathway. The interaction between osteoclasts and osteoblasts can help to connect bone resorption and formation in the remodeling process. Recently, there have been some researches on the OB regulation to OC bone resorption, especially the discovery of RANKL/RANK/OPG system is a huge progress. However, researches on OC regulation to OB are relatively rare. This paper reviews the inter-modulation between osteoblasts and osteoclasts, and mainly focuses on the function of RANKL/RANK/OPG system in bone formation and remodeling.

Key words: Osteoblasts; Osteoclasts; OPG/RANKL/RANK system

骨是一个代谢活跃的器官,通过骨重建持续的更新,骨重建对于调节和维持骨骼的完整性非常重要。在这个过程中,OC 吸收旧骨,OB 形成新骨^[1],因此骨重建需要骨吸收和骨形成两种过程的精密协调。OB 来源于骨髓间充质干细胞,负责骨基质的

合成,分泌和矿化;OC 来源于造血干细胞中的单核前体细胞,是一种大的多核细胞;在骨髓微环境中,破骨前体细胞分化为成熟的 OC,并行使骨吸收功能。正常情况下 OB 和 OC 数量和功能通过各种因子和信号通路维持稳定的水平,从而使它们所介导的骨形成与骨吸收处于平衡状态。

在病理条件下这种平衡被打乱,导致骨骼结构和功能的异常,从而在临床上表现出相应的症状。如骨质疏松。骨重建是一个复杂的过程,受到各种细胞因子,激素及信号通路的调控^[2],OB 和 OC 之间的相互调节有助于骨重建过程中骨吸收和骨形成

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30970867)

作者单位:300308 天津,1. 仲蕾蕾、杨冰:北京协和医学院 & 中国医学科学院 & 清华大学医学部放射医学研究所,天津分子核医学重点实验室;2. 黄晓斌,中国科学院天津工业生物技术研究所

通讯作者:孙元明,Email:yuanmings1962@163.com

两过程之间的偶联。

1 OB和OC之间的相互调节

OB和OC之间相互调节依赖于细胞与细胞、细胞与扩散性旁分泌因子、细胞与骨基质之间的接触。OB和OC之间的调节起初发生在一个基本的多细胞单元(basic multicellular unit, BMU)内,在骨重建阶段发生过渡和终止。在起始阶段,造血前体细胞被募集到BMU中,这些前体细胞表达细胞表面受体包括:c-Fms、RANK和共刺激因子(如OC相关受体),通过与OB之间的直接接触破,骨前体细胞分化成OC,表达配体;在OC衍生的偶联因子的介导下骨吸收向骨形成转换,OB在骨吸收陷凹处分化并活化合成新骨填补骨吸收形成的陷凹;在终止阶段,骨重塑由OB的骨形成和骨基质的矿化来完成。

1.1 OC对OB的调节

最近的研究表明OC不仅仅具有骨吸收功能,还可以对OB的功能进行正向和负向的调控^[3]。在骨的更新和改建过程中,OC在OB前体介导下分化成熟并行使骨吸收功能,在骨吸收过程中,OC从骨中释放出一些局部因子,这些局部因子有两种作用:能抑制OC的功能,同时又刺激OB的活性。另外OC自身产生和释放一些因子,对OC自身活性进行负调节作用并促进成骨功能。在骨重建过程中,OC在进行骨吸收前,OB或内衬细胞必须从骨表面撤出以形成无细胞区,Perez-Amodio S,等人^[4]通过兔颅骨OB与破骨前体细胞共培养的实验发现:破骨前体细胞结合到OB层表面,细胞间的信号从破骨前体细胞传递到OB,活化OB,使OB撤离,诱导无细胞区的形成。然后单核破骨前体细胞融合成抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP, Anti tartaric acid acidic phosphatase)阳性多核OC,行使骨吸收功能。但研究还发现OC仅在OB撤离后所形成的无细胞区内产生,表明单核血细胞结合到骨面上对于破骨样细胞的形成是必须的。最后,OC自发性凋亡,OB移行至骨吸收部位,分泌骨基质,经矿化后形成新骨。此过程中TGF- β 可以促进OB的撤出^[5],TNF- α 可以刺激OC的发生^[6]。但具体的作用机制还有待于进一步的研究。B. D. Boyan,等人^[7]通过将OB接种到预先用OC处理过的骨表面,经过一段时间的观察发现OB中的某些标志性基因,如碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素的表达显著增高,说明经OC处理的骨表面所形成的微环境对OB

的分化和功能具有重要的影响。MariaArantazuSanchez-Fernandez等^[8]的离体试验的研究发现来源于骨髓瘤细胞Raw264.7的成熟的OC能够诱导OB的趋化性。KubotaK^[9]等的研究发现经RANKL诱导的小鼠OC样-骨髓瘤细胞系Raw264.7能够抑制小鼠成骨前体细胞样细胞系MC3T3-E1的分化。

1.2 OB对OC骨吸收的调节

OB通过细胞和细胞间的直接接触和分泌可溶性因子的间接接触两种方式调节OC的分化成熟。在过去几年里,通过对转基因小鼠和动物模型的研究使我们更多的了解了调节OC形成和活化的因子,M-CSF是由OB所分泌的一种可溶性因子,以间接的接触方式参与到OB对OC的调节中。早期提出的OPG/RANKL/RANK信号系统阐明了OB通过直接接触的方式对OC进行着调节。

2 OPG/RANKL/RANK信号系统的组成和活化

2.1 OPG/RANKL/RANK信号系统的组成

核因子- κ B受体活化因子(RANK, receptor activator of nuclear factor- κ B)属于I型跨膜蛋白,是TNF家族成员之一。RANK高度表达于许多细胞的表面,如破骨前体细胞、成熟OC、树突状细胞、哺乳动物腺体上皮细胞及某些癌细胞中,如:乳腺癌和前列腺癌^[10]这两种癌症都有很高的骨转移风险。尽管直到现在还没有发现在人类中RANK突变和失活的现象,但RANK自发性突变的转基因小鼠与靶向敲除RANK的小鼠具有完全相同的表型特征,证实了RANK对于OC形成的重要性。最近的研究表明:RANK在肿瘤细胞的扩散中起着潜在的作用,如果得到证明,将对抗癌药物的研制提供一个新的靶点。

核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)是一种II型同源三聚体跨膜蛋白,RANK的配体,有膜结合型和分泌型两种类型。RANKL高表达于淋巴结、胸腺和肺中,但在脾脏和骨髓中表达较低。RANKL的表达受多种细胞因子和激素的调节,如甲状旁腺素、1,25二羟维生素D3、前列腺素E2^[11]。M-CSF和RANKL对于启动OC分化时的基因转录是必不可少的,二者的作用互补。M-CSF增加破骨前体细胞池,而RANKL结合到破骨前体细胞和成熟OC表面表达的RANK受体上,促进OC的分化、活化并抑制

其凋亡^[12],许多因子主要通过间接上调 OB 和其它细胞中 M-CSF 和 RANKL 的表达进而促进骨吸收。有研究已经发现 RANKL 对风湿性关节炎患者的关节损伤有一定的调节作用^[13]。

骨保护素(OPG, Osteoprotegerin)也属于肿瘤坏死因子受体(Tumor Necrosis Factor Receptor, TNFR)家族成员,以单体和二聚体两种形式存在。除 OB 外,许多组织都表达 OPG,包括心脏、肾脏、肝脏、脾脏及骨髓基质等。OPG 的表达受多种代谢调控因子的调节,IL-1、TNF- α 、TGF- β 能增加 OC 的表达,而各种刺激骨吸收的因子如 PTH、PGE₂、1,25 二羟维生素 D₃ 降低 OPG 的表达^[11]。在骨组织中,OPG 作为一种诱骗受体,可以竞争性的与 RANKL 结合,从而封闭 RANKL 与 OC 表面的 RANK 结合,抑制 OC 的分化成熟。

2.2 OPG/RANKL/RANK 的激活调节 OC 的形成和活化

OPG/RANKL/RANK 系统在调节 OB 和 OC 活性平衡,防止骨量减少保证正常的骨更新中起着重要作用。

骨吸收刺激因子并不能直接作用于 OC,而是通过首先作用于 OB,OB 将信号传递给 OC,然后引起 OC 下游信号的级联瀑布反应。

在骨吸收过程中 OB 接受骨吸收刺激因子的作用后分泌 RANKL,RANKL 与 M-CSF 结合到破骨前体细胞表面受体 RANK 和 M-CSFR 上,RANK 胞内区的特异性位点首先与 OC 内的肿瘤坏死因子受体相关蛋白(TNF-Receptor Associated Factors, TRAFs)结合,TRAFs2,5 和 6 都能与 RANK 结合,但好像仅有 TRAF6 与 RANK 的结合对于破骨前体细胞和 OC 有重要作用,因为仅敲除 TRAF6 基因就可导致小鼠表现出骨硬化症^[14]。一些适配子与 TRAFs 一起结合到 RANK 的胞内区后,诱导核因 κ B 通路(Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)活化并移位到细胞核内。NF- κ B 能增加 c-Fos 基因的表达,c-Fos 与 NFATc1 结合后启动 OC 特异性基因的转录,从而使破骨前体细胞分化成成熟的 OC 执行骨吸收功能。同时 OB 还可以分泌 OPG,以旁分泌的方式发挥作用。OPG 与 RANKL 的结合能力比 RANK 更强,有效地竞争性抑制了 RANKL 与 RANK 的结合,阻断了信号从 OB 传递到 OC^[15],从而抑制了 OC 的分化和成熟,并诱导 OC 凋亡^[16]。实验证实,RANK 基因敲除鼠缺少 OC,导致严重非致命性石骨症^[17]。所以,OPG 具有抑制 OC 发生的能力^[18]。RANKL/OPG 比

例的变化对于 OC 产生至关重要,一般来说,当 RANKL/OPG 的比例上 OC 的数量和活性将增加,RANKL/OPG 的比例下降时 OC 的数量和活性将降低。总之,正常的骨重建和骨量的稳定依赖于 OPG 和 RANKL 的平衡。

3 小结与展望

OB、OC 之间的调节比较复杂,与此相关的研究也较少,但 OPG/RANK/RANKL 系统的发现在骨生物学中是一个重大的突破,有利于我们更好在生理和病理状态下的骨重建过程,从而保持骨骼健康,如果该系统被打乱将会引起各种骨疾病的发生。近年来的研究发现 RANKL/RANK 信号系统在其它组织中也发挥着重要作用。尽管国内外对于 OPG/RANK/RANKL 系统已经做了大量研究,但仍然还有许多问题有待于解决。如在正常的骨重建中该信号系统是如何活化和失活的?该信号系统是如何调节 OB 功能的?在骨组织中,该信号系统是否对于癌细胞的增值及癌细胞其它细胞的相互作用中发挥着作用?深入研究 OB 和 OC 之间的相互调节将会在临床上为各种骨疾病的治疗提供新的方法。在骨重建过程中各种细胞因子和信号通路参与其中,相互调节和影响,过程极其复杂,因此对于该过程的研究仍然任重道远。

【参 考 文 献】

- [1] Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9 Suppl 1: S1.
- [2] Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, et al. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2009, 2(1): 56-64.
- [3] Lee SH, Rho J, Jeong D, et al. v-ATPase V0 subunit d2-deficient mice exhibit impaired osteoclast fusion and increased bone formation. *Nat Med*, 2006, 12(12): 1403-1409.
- [4] Perez-Amodio S, Beertsen W, Everts V. (Pre-)osteoclasts induce retraction of osteoblasts before their fusion to osteoclasts. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(10): 1722-1723.
- [5] Ehnert S, Baur J, Schmitt A, et al. TGF- β (1) As Possible Link between Loss of Bone Mineral Density and Chronic Inflammation. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14073.
- [6] Jules J, Shi Z, Liu J, et al. Receptor Activator of NF- κ B (RANK) Cytoplasmic IVVY535-538 Motif Plays an Essential Role in Tumor Necrosis Factor- α (TNF)-mediated Osteoclastogenesis. *J Biol Chem*, 2010, 285(48): 37427-37435.
- [7] Boyan BD, Schwartz Z, Lohmann CH, et al. Pretreatment of bone with osteoclasts affects phenotypic expression of osteoblast-like cells. *J Orthop Res*, 2003, 21(4): 638-647.

- [8] Sanchez-Fernandez MA, Gallois A, Riedl T, et al. Osteoclasts control osteoblast chemotaxis via PDGF-BB/PDGF receptor beta signaling. *PLoS One*, 2008, 3(10) :e3537.
- [9] Kubota K, Sakikawa C, Katsumata M, et al. Platelet-derived growth factor BB secreted from osteoclasts acts as an osteoblastogenesis inhibitory factor. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(2) :257-265.
- [10] Yasuda H. Bone and bone related biochemical examinations. Bone and collagen related metabolites. Receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL). *Clin Calcium*, 2006, 16(6) :964-970.
- [11] O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ. Osteoprotegerin is produced when prostaglandin synthesis is inhibited causing osteoclasts to detach from the surface of mouse parietal bone and attach to the endocranial membrane. *Bone*, 2001, 28(2) :208-214.
- [12] Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4) :549-553.
- [13] Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2005, 1(1) :47-54.
- [14] Naito A, Azuma S, Tanaka S, et al. Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. *Genes Cells*, 1999, 4(6) :353-362.
- [15] Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2) :139-146.
- [16] Kulkarni RN, Kulkarni RN, Bakker AD, Everts V, et al. Inhibition of osteoclastogenesis by mechanically loaded osteocytes: involvement of MEPE. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(5) :461-468.
- [17] Dolder S, Hofstetter W, Wetterwald A, et al. Effect of monoterpenes on the formation and activation of osteoclasts *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4) :647-655.
- [18] Ominsky MS, Stolina M, Li X, et al. One year of transgenic overexpression of osteoprotegerin in rats suppressed bone resorption and increased vertebral bone volume, density, and strength. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(7) :1234-1246.

(收稿日期: 2011-05-11)

OPG/RANKL/RANK系统在成骨细胞和破骨细胞相互调节中的作用

作者: [仲蕾蕾](#), [杨冰](#), [黄晓斌](#), [孙元明](#)
作者单位: [仲蕾蕾, 杨冰, 孙元明 \(300308天津, 北京协和医学院; 中国医学科学院; 清华大学医学部放射医学研究所, 天津分子核医学重点实验室\)](#), [黄晓斌 \(中国科学院天津工业生物技术研究所 300308天津\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201111018.aspx