doi: 10. 12289/j. issn. 1008-0392. 20380

·综 述·

PGC-1α在骨代谢中的作用

温宇华[1,2], 刘培培[1,2], 宋利格[1,2]
(1. 同济大学附属同济医院内分泌代谢科,上海 200065; 2. 同济大学医学院骨质疏松与代谢性骨病研究所,上海 200065)

【摘要】过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α(peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α)在多种脏器的氧化代谢及线粒体氧化应激过程中发挥着重要作用。同时在骨代谢中,PGC-1α 能够促进成骨细胞的增殖、分化以及矿化,抑制破骨细胞的生成,维持骨细胞特异基因的表达。本文将从 PGC-1α 在成骨细胞、骨细胞以及破骨细胞中的作用三个方面进行综述,以期为骨骼代谢相关疾病的机制和诊治过程提供新的思考方向。

【关键词】PGC-1α; 骨代谢; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨细胞
【中图分类号】R589 【文献标志码】A 【文章编号】1008 - 0392(2021)02 - 0266 - 05

The role of PGC-1α in bone metabolism

WEN Yu-hua[1,2], *LIU Pei-pei*[1,2], *SONG Li-ge*[1,2]
(1. Dept. of Endocrinology, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China;
2. Institute of Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【**Abstract**】Peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator-1α(PGC-1α) is a master regulator of oxidative metabolism and mitochondrial oxidative stress in various organs. In bone metabolism, PGC-1α promotes the differentiation, proliferation and mineralization of osteoblasts and inhibits the differentiation of osteoclasts. At the same time, it is important for maintaining the expression of specific genes in osteocytes. This article reviews the effects of PGC-1α on osteoblasts, osteocytes and osteoclasts to provide insight for the mechanism, diagnosis and treatment of bone metabolism-related diseases.

【**Key words**】PGC-1α; bone metabolism; osteoblast; osteoclast; osteocyte

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α(peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α)最早发现于棕色脂肪中,由 PPARGC1A 基因编码。作为多功能调节因子-过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)的协同激活因子,PGC-1α 在骨骼肌、肝脏和大脑的线粒体生物生成和氧化代谢中发挥重要作用[1]。同时 PGC-1α 可作为关键的转录辅激活因子调节产热基因的表达[2]。在富含线粒体的细胞中,PGC-1α 还可作为氧化应激的关键因子降低活性氧类(reactive oxygen species, ROS)生成、减少氧化应激及炎症反应[3]。PGC-1α 在骨骼的代谢中也发挥着重要的作用。骨骼作为人体的重要器官,主要由 3 种细胞构成: 成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。骨代谢主要包括两个过程: 成骨细胞负责的骨形成、破骨细胞负责的骨吸收。PGC-

收稿日期: 2020-09-08
基金项目: 上海市自然科学基金面上项目(19ZR1448600);上海市卫生和计划生育委员会临床研究专项(201840217);上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12018X10)
作者简介: 温宇华(1996—),女,硕士研究生. E-mail: 18616542168@ 163. com
通信作者: 宋利格. E-mail: 6songlige@ tongji. edu. cn

1α 在成骨细胞、骨细胞及破骨细胞中的作用见图 1，本文对其进行综述。

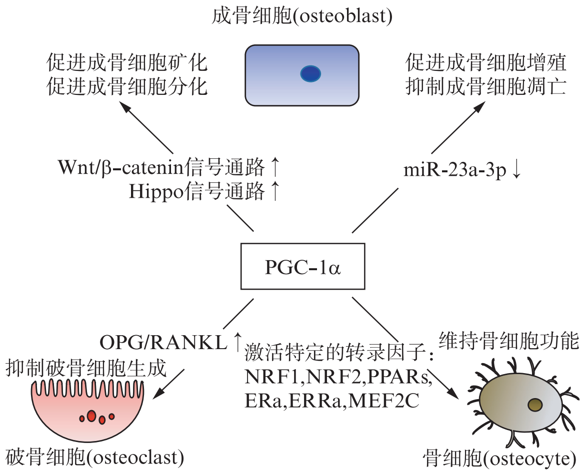

图 1　PGC-1α 在骨代谢中的功能和机制综合图

Fig. 1　The function and mechanism of PGC-1α in bone metabolism

1　PGC-1α 在成骨细胞中的作用

1.1　PGC-1α 影响成骨细胞的分化和增殖

成骨细胞由骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells，BMSCs)分化而来。PGC-1α 表达的上调会导致 BMSCs 向成骨细胞分化增加[4]。然而在老龄化小鼠中，PGC-1α 基因表达的下降导致 BMSCs 向脂肪细胞分化增加而向成骨细胞分化减少，进而导致老龄化小鼠骨量减少伴骨髓脂肪增加。另外在小鼠体内骨骼干细胞(skeletal stem cells，SSCs)基因敲除实验中发现 PGC-1α 的敲除与骨质疏松过程中的骨脂失衡密切相关[5]。同样小鼠体内全身 PGC-1α 基因敲除实验显示在 SSCs 中 I 型胶原 mRNA 表达降低，表明成骨细胞分化减少[5]。有体外研究显示，来自 PGC-1α 基因敲除小鼠的成骨细胞具有自主缺陷，表现为分化以及其它细胞活动的延迟[6]。在小鼠的体外过表达和缺失实验中，PGC-1α 对于 SSCs 成骨和成脂分化也有显著影响：(1) PGC-1α 的过表达使关键成骨标志基因 RUNX2、IBSP、COLLA1 和 BGLAP 的表达增强。然而在 PGC-1α 特异性敲除的 SSCs 中，由腺病毒介导 PGC-1α 的表达(adPGC-1α)却显著恢复了关键成骨标志基因的表达；(2) 在 SSCs 中 PGC-1α 的缺失显著促进其向脂肪细胞的分化[5,7-8]。此外，在人 SSCs 的体外研究中，腺病毒介导 PGC-1α 的过表达可以促进成骨分化且抑制成脂分化，这一结果也证实 PGC-1α 对人 SSCs 谱系分化的影响[5]。

研究显示，有关 PGC-1α 影响成骨细胞分化的调控过程与几种经典的细胞信号通路如 Wnt/β-catenin、Hippo 密切相关。Wnt/β-catenin 信号通路在骨代谢平衡中至关重要。研究证实，PGC-1α 作为线粒体生物生成的关键分子，在 Wnt 通路中可通过 Erk 和 p38 MAPK 途径增加 PGC-1α 表达，从而促进小鼠间充质 C3H10T1/2 细胞的成骨分化[9]。有研究表明，ERRα 与 PGC-1α 等共激活因子的结合是成骨细胞分化过程中 Wnt 信号通路的新调节因子[10]。在 PGC-1α/ERRα 信号激活后，RUNX2 的表达上调可增强成骨细胞的分化，促进骨组织的形成[11]。在 Hippo 信号通路中，PDZ 结合域(TAZ)是一个关键转录辅激活因子，可作为 RUNX2 的联合激活剂促进成骨分化以及 PPARγ 的联合抑制因子抑制脂肪生成，因此在调节骨形成、促进成骨方面具有重要作用[12]。此外，SSCs 中 PGC-1α 的缺失可显著抑制 TAZ 转录辅激活因子的诱导[5]。

研究显示，PGC-1α 可通过影响成骨细胞的增殖和凋亡而维持其功能。在骨质疏松大鼠模型中，miR-23a-3p 表达上调是通过抑制 PGC-1α 基因的表达进而抑制成骨细胞增殖、促进成骨细胞凋亡[13]。有研究表明，C57BLKS 的肥胖糖尿病小鼠模型中，可通过抑制 PGC-1α 表达、增加骨骼肌萎缩基因在骨骼中的表达导致成骨细胞的凋亡[14]。

1.2　PGC-1α 影响成骨细胞参与的骨基质矿化

前成骨细胞到成熟成骨细胞的过程伴随着骨基质的矿化。小鼠细胞与人体细胞的体外研究均显示，PGC-1α 促进成骨细胞参与的骨基质矿化作用。骨钙素是一种非胶原骨蛋白，对于维持骨基质矿化作用至关重要。小鼠成骨细胞分化的体外研究表明，PGC-1α 直接协同 NR4A/NGFI-B 孤核受体(the NR4A/NGFI-B orphan nuclear receptor，Nurr1)诱导成骨细胞中骨钙素的表达。因此，PGC-1α 和 Nurr1 可能是 cAMP 诱导的成骨细胞基因表达和成骨细胞功能的关键介质[15]。此外，PGC-1α 在线粒体生成中也有重要作用。Leigh 综合征(Leigh syndrome，LS)是一种因线粒体 DNA 或线粒体及核 DNA 同时突变而导致的线粒体疾病。该病患儿表现为基质干细胞线粒体功能降低，且向成骨细胞分化和骨基质矿化异常[16]。茜素红与矿化的钙结节结合所形成的沉淀能够体现成骨细胞矿化的程度。从 LS 患儿牙髓组织中分离人脱落乳牙牙髓干细胞用于体外成骨分化实验，实验中较对照组相比，LS 的成骨细胞

中茜素红染色明显减弱,PGC-1α 表达明显降低,表明 PGC-1α 介导的线粒体生成影响成骨细胞参与的骨基质矿化[17]。

一些利用化学物质体外干预成骨细胞培养的实验显示,PGC-1α 在骨基质矿化的过程中发挥着重要作用。纳米炭黑颗粒(Printex 90)和丁酸钠(Sodium butyrate, NaB)影响线粒体生成、体内外骨代谢以及矿化结节的形成[18]。体外研究显示,在纳米炭黑颗粒(Printex 90)处理的 SD 大鼠的成骨细胞中 PGC-1α 在 mRNA 和蛋白质水平表达减少、碱性磷酸酶表达下降。茜素红染色后显示骨基质矿化减少,表明纳米炭黑颗粒(Printex 90)可通过下调 PGC-1α 表达,导致线粒体功能受损,从而抑制骨基质矿化[19]。然而在 NaB 处理的 SD 大鼠股骨中,PGC-1α 在 mRNA 和蛋白质水平的表达增强。在成骨细胞中,成骨相关转录因子 Osterix 表达和 PGC-1α 蛋白表达水平密切相关。NaB 在维持成骨细胞和破骨细胞平衡、促进 ATP 生成和线粒体氧化磷酸化中具有重要作用。PGC-1α 可能是 NaB 介导的线粒体功能和骨生理调节的重要靶点[20]。此外,miR-23a-3p 和 Mg^{2+}也可影响骨基质的矿化。在骨质疏松症中 miR-23a-3p 高表达,然而抑制 miR-23a-3p 却促进 PGC-1α 的表达。在体外细胞培养实验中,由于 miR-23a-3p 的缺失和 PGC-1α 的过表达导致骨基质矿化增强[13]。此外,Mg^{2+}在体内外均有促进骨再生的作用。有研究表明,较对照组相比,使用 MgSO4 处理培养的骨髓间充质干细胞中矿化结节增加、PGC-1α 的蛋白质水平升高,表明 PGC-1α 的表达显著增强了骨基质矿化[21]。

2　PGC-1α 在骨细胞中的作用

骨细胞(osteocyte)由成骨细胞分化而来。成骨细胞经历了从前成骨细胞到早期成骨细胞再到成熟成骨细胞的过程,最终被埋在自己分泌的胶原中,分化成骨细胞。研究表明,PGC-1α 在维持骨细胞功能和骨稳态中有重要作用。PGC-1 家族协同激活特定的转录因子包括 NRF1、NRF2、PPARs、ERa、ERRa 和 MEF2C[22]。在骨细胞中 ERa 的特异性缺失影响雄性小鼠的骨密度[23]。在发育性转录程序中,PGC-1α 对多种转录因子的共同激活作用至关重要。同样,对于骨细胞基因表达,ERa、NRF2、PPARs、ERRa 和 MEF2C 具有正向调节作用。在骨细胞生成过程中,一些成骨细胞基因表达减少,而一些骨细胞特异基因如 Dmp1、Fgf23 和 Sost 表达增加[24]。有研究显示,PGC-1α 可以通过影响在 Fgf23、Sost、Dmp1 基因的启动子和增强子区域已知转录因子的保守结合位点,从而对基因表达进行调节[25-26]。因此 PGC-1α 能够协同激活多种转录因子,在维持骨细胞功能中有着重要作用。

3　PGC-1α 在破骨细胞中的作用

骨髓单核细胞和巨噬细胞是破骨细胞的前体细胞。SSCs 中的 PGC-1α 调节骨髓局部炎症微环境,对周围破骨细胞产生旁分泌作用,间接引起破骨细胞的改变[5]。研究显示,在 PGC-1α 基因敲除小鼠体内,皮质骨上破骨细胞的数量和面积增加、血清标记物 CTX-I 的水平升高。此外,当破骨细胞从非纯单核细胞(即从整个骨髓)开始分化时,来自 PGC-1α 基因敲除小鼠的细胞显示多核破骨细胞的形成增加,表明 PGC-1α 基因对破骨细胞的作用可能是通过其他细胞类型介导的。在成骨细胞介导的促进破骨细胞分化的过程中,基因敲除小鼠骨髓中核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)水平升高,导致 RANKL/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值显著升高[6]。线粒体生物生成的调控与 PGC1 家族的核共因子(包括 PGC-1α、PGC-1β 和 PRC1)的控制相关[27]。有研究显示,线粒体衍生肽 MOTS-c 可以调节不同细胞的代谢和稳态、增加骨细胞中 OPG/RANKL 的比值,从而抑制破骨细胞的生成。在原代骨髓巨噬细胞(bone marrow macrophages, BMMs)中,MOTS-c 可通过 AMPK-PGC-1α-ROS 轴抑制 NF-κB 磷酸化,从而影响破骨细胞的生成[28-29]。因此 PGC-1α 在调节破骨细胞生成中发挥着重要作用。

4　展　　望

PGC-1α 在骨代谢中具有重要的作用,对于维持成骨细胞及骨细胞功能、促进成骨细胞分化、防止骨骼肌衰老等方面有重要意义。同时,PGC-1α 的减少会导致破骨细胞活性增加,引起骨量减低。PGC-1α 对于破骨细胞分化的作用尚不明确,其在骨骼代谢中作用的研究还在不断继续。衰老伴随着骨质的流失,也伴随着 PGC-1α 的减少。通过对于 PGC-1α 作用的深入探讨,有望为骨骼代谢疾病的诊治和预防提供新的研究方向和治疗靶点。

【参考文献】

[1] PUIGSERVER P, WU Z, PARK C W, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. Cell, 1998,92(6): 829-839.

[2] ULDRY M, YANG W L, ST-PIERRE J, et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation[J]. Cell Metab, 2006,3(5): 333-341.

[3] BALABAN R S, NEMOTO S, FINKEL T. Mitochondria, oxidants, and aging[J]. Cell, 2005,120(4): 483-495.

[4] CHEN C T, SHIH Y R, KUO T K, et al. Coordinated changes of mitochondrial biogenesis and antioxidant enzymes during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2008,26(4): 960-968.

[5] YU B, HUO L H, LIU Y S, et al. PGC-1α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ[J]. Cell Stem Cell, 2018,23(4): 615-623.

[6] COLAIANNI G, LIPPO L, SANESI L, et al. Deletion of the transcription factor PGC-1α in mice negatively regulates bone mass[J]. Calcif Tissue Int, 2018,103(6): 638-652.

[7] CHANG J, WANG Z, TANG E, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kappaB[J]. Nat Med, 2009,15(6): 682-689.

[8] MA J, WANG Z, ZHAO J Q, et al. Resveratrol attenuates lipopolysaccharides (LPS)-induced inhibition of osteoblast differentiation in MC3T3-E1 cells[J]. Med Sci Monit, 2018,24: 2045-2052.

[9] AN J H, YANG J Y, AHN B Y, et al. Enhanced mitochondrial biogenesis contributes to Wnt induced osteoblastic differentiation of C3H10T1/2 cells[J]. Bone, 2010,47(1): 140-150.

[10] AULD K L, BERASI S P, LIU Y, et al. Estrogen-related receptor α regulates osteoblast differentiation via Wnt/β-catenin signaling[J]. J Mol Endocrinol, 2012, 48(2): 177-191.

[11] GOMES P S, ZOMORODIAN A, KWIATKOWSKI L, et al. *In vivo* assessment of a new multifunctional coating architecture for improved Mg alloy biocompatibility[J]. Biomed Mater, 2016,11(4): 045007.

[12] KEGELMAN C D, MASON D E, DAWAHARE J H, et al. Skeletal cell YAP and TAZ combinatorially promote bone development[J]. FASEB J, 2018,32(5): 2706-2721.

[13] DAI Y, ZHENG C Y, LI H. Inhibition of miR-23a-3p promotes osteoblast proliferation and differentiation[J]. J Cell Biochem, 2019. Doi: 10.1002/jcb.29497.

[14] KHAN M P, SINGH A K, JOHARAPURKAR A A, et al. Pathophysiological mechanism of bone loss in type 2 diabetes involves inverse regulation of osteoblast function by PGC-1α and skeletal muscle atrogenes: AdipoR1 as a potential target for reversing diabetes-induced osteopenia[J]. Diabetes, 2017,66(12): 3142-3143.

[15] NERVINA J M, MAGYAR C E, PIRIH F Q, et al. PGC-1alpha is induced by parathyroid hormone and coactivates Nurr1-mediated promoter activity in osteoblasts[J]. Bone, 2006,39(5): 1018-1025.

[16] KATO H, HAN X, YAMAZA H, et al. Direct effects of mitochondrial dysfunction on poor bone health in Leigh syndrome[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017,493(1): 207-212.

[17] HAN X, NONAKA K, KATO H, et al. Osteoblastic differentiation improved by bezafibrate-induced mitochondrial biogenesis in deciduous tooth-derived pulp stem cells from a child with Leigh syndrome[J]. Biochem Biophys Rep, 2019,17: 32-37.

[18] PEREGO S, SANSONI V, BANFI G, et al. Sodium butyrate has anti-proliferative, pro-differentiating, and immunomodulatory effects in osteosarcoma cells and counteracts the TNF α-induced low-grade inflammation[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2018, 32: 394632017752240.

[19] SHEN Y, WU L, QIN D, et al. Carbon black suppresses the osteogenesis of mesenchymal stem cells: the role of mitochondria[J]. Part Fibre Toxicol, 2018, 15(1): 16.

[20] TANG X, MA S H, LI Y R, et al. Evaluating the activity of sodium butyrate to prevent osteoporosis in rats by promoting osteal GSK-3β/Nrf2 signaling and mitochondrial function[J]. J Agric Food Chem, 2020,68(24): 6588-6603.

[21] YOSHIZAWA S, BROWN A, BARCHOWSKY A, et al. Magnesium ion stimulation of bone marrow stromal cells enhances osteogenic activity, simulating the effect of magnesium alloy degradation[J]. Acta Biomater, 2014,10(6): 2834-2842.

[22] VILLENA J A. New insights into PGC-1 coactivators: redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond[J]. FEBS J, 2015,282(4): 647-672.

[23] SÁNCHEZ-DE-DIEGO C, ARTIGAS N, PIMENTA-LOPES C, et al. Glucose restriction promotes osteocyte specification by activating a PGC-1α-dependent transcriptional program[J]. iScience, 2019,15: 79-94.

[24] WANG K, LE L S, CHUN B M, et al. A novel osteogenic cell line that differentiates into GFP-tagged osteocytes and forms mineral with a bone-like lacunocanalicular structure[J]. J Bone Miner Res, 2019,34(6): 979-995.

[25] STECHSCHULTE L A, CZERNIK P J, ROTTER Z C, et al. PPARG post-translational modifications regulate bone formation and bone resorption[J]. EBioMedicine, 2016,10: 174-184.

[26] YEE C S, MANILAY J O, CHANG J C, et al. Conditional deletion of sost in MSC-derived lineages identifies specific cell-type contributions to bone mass and B-cell development[J]. J Bone Miner Res, 2018,33(10): 1748-1759.

[27] ZENG R, FACCIO R, NOVACK D V. Alternative NF-κB regulates RANKL-induced osteoclast differentiation and mitochondrial biogenesis via independent mechanisms[J]. J Bone Miner Res, 2015,30(12): 2287-2299.

[28] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. Inflamm Regen, 2020,40: 2.

[29] YAN Z, ZHU S, WANG H L, et al. MOTS-c inhibits Osteolysis in the Mouse Calvaria by affecting osteocyte-osteoclast crosstalk and inhibiting inflammation[J]. Pharmacol Res, 2019,147: 104381.