

破骨细胞研究进展

狄升蒙 田宗成 高翔 蹇爱荣 商澎*

(西北工业大学生命科学院, 西北工业大学特殊环境生物物理学研究所,
空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室, 西安 710072)

摘要 破骨细胞起源于造血干细胞, 主要功能是进行骨吸收, 在骨重塑中起着重要的调节作用。破骨细胞的形成和活性异常可引起一系列骨骼疾病, 因此, 近年来破骨细胞已成为骨骼疾病研究的靶细胞, 同时, 它也是失重环境中骨丢失发生机制研究的热点, 本文就破骨细胞的分化、功能及其功能异常产生的影响等方面研究内容进行综述。

关键词 破骨细胞; 分化; 骨吸收; 失重; 骨丢失

骨组织主要包括成骨细胞、骨细胞、破骨细胞和骨衬细胞。破骨细胞是一种巨大的多核细胞, 起源于骨髓中的造血干细胞, 在骨吸收过程^[1]中发挥着主要的作用。在正常的生理条件下, 成年人的骨骼中破骨细胞的骨吸收与成骨细胞的骨形成处于动态平衡过程, 使骨组织不断更新, 以维持骨骼的硬度与弹性。但是, 在一些病理以及特殊的物理条件下, 例如失重环境中, 破骨细胞的数量增多, 骨吸收的活性增加, 而成骨细胞的骨形成受到抑制, 因此容易发生骨丢失。

在正常的骨组织中, 包括松质骨和皮质骨, 经常只存在正在执行骨吸收功能的破骨细胞, 表明前体细胞融合后能立刻发挥骨吸收活性。在松质骨中, 破骨细胞定位在骨小梁的表面; 在皮质骨中, 则定位在形成中的骨单位的尖端。破骨细胞能单独发挥吸收骨的功能, 也能形成细胞群而发挥作用。

1 破骨细胞的分化

破骨细胞的前体是一个单核的造血干细胞, 与巨噬细胞具有共同的祖先, 但这些细胞系在其后的分化中就不同了。破骨细胞拥有独特的表型和骨吸收功能, 还有一个高度特化的质子产生机制, 通过分泌胶原酶和其他的在骨基质蛋白降解中有活性的水解酶来快速的溶解矿物质。破骨细胞前体细胞通过血管途径移动到骨骼中, 成骨细胞、软骨细胞和它们矿化的基质和内皮细胞共同给这些前体细胞提供一种微环境^[1]。早在 1990 年, 人们就首次发现巨噬细胞分化为破骨细胞需要有骨髓基质细胞或成骨细胞的存在。争论 10 年之后, 才研究清楚这些附属细胞表达的两种分子——巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-

colony stimulating factor, M-CSF)和核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 对促进破骨细胞形成是必需的。在早期的前体破骨细胞中, M-CSF 结合到其受体 c-Fms 上, 给这些细胞的存活和增殖提供必要的信号^[2]。在体外条件下用 M-CSF 和 RANKL 诱导巨噬细胞, 就会形成完全的破骨细胞^[3], 而且破骨细胞形成的数量依赖于这些分子的浓度。

1997 年, Simonet 等^[4]发现骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的过表达阻碍了小鼠中破骨细胞的形成, 而缺少 OPG 的小鼠中破骨细胞的形成则加速, 并导致严重的骨质疏松, 其后有研究指出, OPG 是一种可溶性的“引诱”受体, 与核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)竞争 RANKL^[3]。RANKL/OPG 表达的比率对破骨细胞的分化起到关键的作用, 它可能调控前体破骨细胞中 RANK 的活性, 从而调控骨吸收的量, 有些激素和药物就是通过调控 RANKL 和 OPG 的表达来促进或抑制破骨细胞的分化^[5,6]。虽然 RANK-RANKL-OPG 信号途径可能是破骨细胞分化的主要的调控途径, 但是, 在没有 RANK 刺激的情况下, 也有其他的信号途径能活化破骨细胞形成, 例如 IL-1 α 和 TNF- α ^[7]途径(图 1)。

RANKL 在破骨细胞分化中的重要性表明基质细胞和成骨细胞在这个过程中具有非常重要的作用, 事实上, 基质细胞和成骨细胞是大多数破骨细胞形成促进剂的作用靶点。这些促进剂通过增强 RANKL 的表达并增加这个分子相对于 OPG 的表达量来发挥功

收稿日期: 2009-04-07 接收日期: 2009-09-10

* 通讯作者。Tel: 029-88460391, Fax: 029-88491671, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn

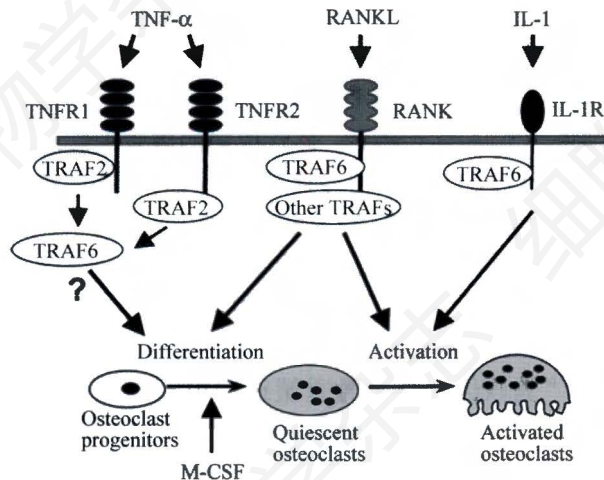


Fig.1 Signal transduction of TNF- α , RANKL and IL-1 in osteoclast differentiation and activation [7]

TNF- α binds TNF receptor type 1 (TNFR1) and TNF receptor type 2 (TNFR2), RANKL binds RANK, and IL-1 binds IL-1 receptor (IL-1R). Both TNFR1 and TNFR2 bind TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2), whereas IL-1R binds TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6). RANK binds not only TRAF6, but also TRAF2 and other TNF receptor-associated factors (TRAFs).

能, 例如甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH) [8]。虽然破骨细胞缺少高亲和性的PTH受体, 但是当PTH过量时能与产生RANKL的成骨细胞和某些基质细胞相互作用, 最终导致破骨细胞形成加速。与此相似, 维生素D3也可能通过诱导基质细胞或者成骨细胞表达RANKL而发挥作用[9], 之前认为它能直接促进破骨细胞前体分化。

2 破骨细胞的功能

2.1 吸收骨基质

骨吸收, 是破骨细胞的主要功能, 也是骨重塑中关键的过程, 在维持正常的骨骼动态平衡中是必需的。从一接触到骨基质, 破骨细胞就开始活化。随后, 细胞骨架发生重组、细胞极性开始形成并出现骨吸收特异性的膜区域。在骨吸收过程中, 破骨细胞微丝形成一个特异的环状“密封区域”, 来介导细胞紧密附着在矿化的骨基质上。密封区域围绕着褶皱缘, 后者是一个回旋状的膜区域, 在其顶端表面存在很多的空泡型的 H^+ -ATPase ($V-H^+$ -ATPase), 质子就从这些质子泵中排出到密封区域, 使其维持 pH 4.5 左右的酸性环境(图 2)。酸化的环境使骨中矿物质成分移动, 曝露出基质的有机成分(主要是 I 型胶原), 随后被组织蛋白酶 K 降解[1]。组织蛋白酶 K 对

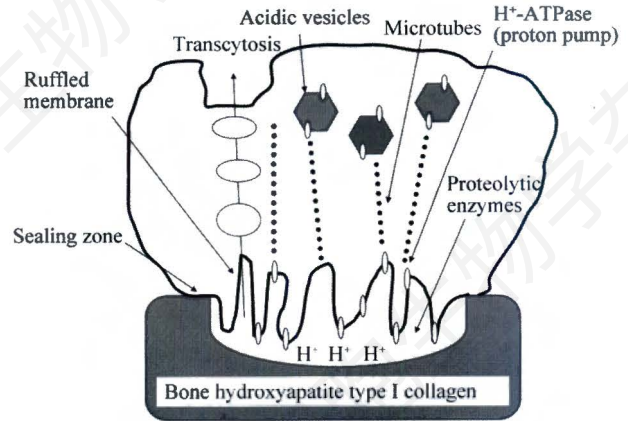


Fig.2 Mechanism of osteoclastic bone resorption [10]

破骨细胞发挥功能具有十分重要的作用, 其基因的突变影响骨骼系统的代谢, 导致骨吸收和骨重塑发生缺陷[11]。

在骨吸收期间, 破骨细胞具有 4 种功能和结构上不同的膜结构, 细胞的极性也发生巨大的变化[12]。当骨基质被降解后, 骨降解产物包括有机物和无机物均从细胞膜的皱褶缘被吸收, 然后进入到破骨细胞的转移小泡进行下一步的处理, 最终通过胞吐作用被转移出破骨细胞。Nesbitt 等[13]指出, 破骨细胞中存在着骨吸收后蛋白质释放的胞内途径。释放的基质蛋白, 包括降解的 I 型胶原, 在吸收间隔中沿着褶皱边缘被吞噬, 并从破骨细胞转移到基底膜。胞内降解胶原的运输, 是吸收性的破骨细胞所特有的, 这可能为细胞提供了一种控制组织降解的调控机制。

抑制破骨细胞的生成、活性或诱导成熟前死亡可以抑制骨吸收, 这些方法均已用在药理学上抑制骨吸收, 此外, 破骨细胞生存期中每个不同的阶段也有生理上的调控因子。由于成骨细胞能产生许多对破骨细胞的分化起关键作用的因子, 因此现在许多骨吸收抑制剂通过作用于成骨细胞而抑制破骨细胞的形成, 例如性激素、甲状旁腺激素以及一些干扰因子, 这些因子可通过 RANK-RANKL-OPG 途径对破骨细胞的分化起到正向或负向的调控作用。但是源于造血干细胞的其他细胞也使用相似的信号通路[14], 因此这些信号的作用机制现在仍然没有研究清楚。

2.2 调节成骨细胞的活性

大量证据表明, 破骨细胞受成骨细胞的指令控制。但近来的研究表明, 破骨细胞不再仅仅被动的执行成骨细胞的命令, 它们也会反过来影响成骨细胞。在骨吸收过程中从骨基质中释放出的偶联因子可能募集成骨细胞到溶骨位点, 但是其机制尚不清楚[15]。近

身以及破骨细胞也分泌 TNF 和其他的细胞因子, 如 IL-1 和 IL-6 来应答 TNF。TNF 对 OCP 的这些直接的效应表明, 通过附属细胞中 RANKL 的表达来增加破骨细胞的生成, 能在骨组织中 TNF 水平增加的位点进一步诱导破骨细胞形成。因此, 通过自分泌机制, TNF 能诱导一种自动扩增的恶性循环来增强破骨细胞的形成^[28]。

TNF 也能诱导 c-fos 在 OCP 中的表达。而且, 用 TNF 处理过表达 c-fos 的 OCP, 诱导了破骨细胞的骨吸收活性^[29]。因此, 在 TNF 水平增加的位点上, TNF 不仅能直接增加破骨细胞的形成, 而且也增加了骨吸收活性。

除了上面提到的机制, 破骨细胞的活性也能被其他机制增加。例如, TNF 转基因的小鼠中, 在 TNF 诱导的炎症位点, 破骨细胞增加了淋巴管生成因子 VEGF-C 的表达。VEGF-C 表达的增加与受损关节周围淋巴管生成的增加有关, 它可能会增强从受损的关节中增加淋巴液和其他的炎症介质的流动来增强免疫应答。VEGF-C 增强破骨细胞的骨吸收活性, 但是没有增加体外破骨细胞的形成, 而同属于血管内皮生长因子家族成员的 VEGF-A 和 VEGF-D 则没有这种效应^[28]。

3 破骨细胞功能异常与机体生理表现

3.1 参与骨骼疾病的发生

成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收功能维持在相对稳定的平衡状态, 才使得骨骼不断的进行重塑。但是, 在某些条件下, 骨吸收的速率超过骨形成时, 就会发生骨丢失, 长期的骨丢失就会导致严重的骨质疏松, 这也是最常见的骨骼疾病。但是近来的研究表明, 破骨细胞的异常还会引起很多其他的骨骼疾病^[30]。

原发于其他脏器的恶性肿瘤经血液运输或其他途径转移到骨骼的肿瘤即骨转移瘤, 简称骨转移。对于破骨细胞在肿瘤细胞的骨转移过程中起到什么样的作用, 一直存在着争论。Martin 等^[31]指出破骨细胞在许多种肿瘤细胞转移到骨中起到关键的作用。RANK/RANKL 信号机制是破骨细胞形成和发挥活性最普通的途径^[32], RANK 或 RANKL 的抑制剂, 如可溶性的 RANK 拮抗剂、OPG 与 RANKL 的抗体, 由于它们对破骨细胞的抑制效应, 所以都被认为是骨转移良好的抑制剂^[33]。肿瘤细胞分泌的 RANK 早已是研究的焦点, 尤其是这个 TNF 受体家族成员在几种

乳腺癌细胞系和许多临床上的乳腺癌中都表达^[34]。当破骨细胞被双磷酸盐^[33]、RANKL 的抑制剂^[35]、PTHrP 抗体或 PTHrP 转录抑制剂^[36]抑制时, 骨转移位点中的肿瘤形成都下降。骨骼微环境有助于肿瘤发生和生长, 在这个微环境中, 破骨细胞前体细胞的附属物、成熟和活化对肿瘤的表达是很重要的^[31]。趋化因子在肿瘤生长和转移中发挥着重要的作用。Nakamura 等^[37]研究表明, 破骨细胞可能会通过产生配体 CCL22 来促进骨髓中表达 CCR4 的肿瘤细胞的骨转移。在骨硬化性转移瘤中, 肿瘤生长依赖于持续不断的骨吸收, OPG 处理后, 骨吸收下降, 骨转移被明显的抑制。

但是也有学者指出, 破骨细胞与骨转移没有关系。John 等^[38]宣称, 骨转移完全不依赖于破骨细胞的形成和骨吸收; 相反, 它们通过 RANK 影响细胞的迁移起作用。他指出, RANKL 是通过其他的机制促进刺激肿瘤细胞迁移。RANKL 和 RANK 不仅在破骨细胞的形成和肿瘤细胞迁移中发挥作用, 也会影响初级肿瘤的生长。

此外, 破骨细胞骨吸收能力增加也会导致 Paget's 疾病和多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)。但是, 当破骨细胞的形成和功能发生缺陷时, 会导致人和哺乳动物中形成骨骼石化症, 这种病的特点是破骨细胞不能吸收软骨内骨化过程中长骨的长骺端形成的骨基质, 进而导致长骨的骨髓腔被未吸收的骨和软骨不同程度的填满而形成骨骼石化症。

3.2 失重条件下参与骨丢失过程

在长期的载人飞行中, 航天员的骨骼系统, 尤其是承重骨会发生明显的骨丢失现象, 这种骨丢失在空间失重条件下是不可逆转的, 即使返回地面, 骨基质的量也需要相当长的时间才能恢复, 有时甚至不能完全恢复, 增加了骨折和肾结石的风险。失重性骨丢失已成为制约人类长期载人航天飞行最大的难题之一。因此, 对这些变化进入深入的研究, 一方面为保护航天员的健康提供科学基础, 另一方面为研究基本的生物学机制提供在地面重力作用下难以获得的信息^[39]。

一般认为, 短期暴露于失重环境中, 破骨细胞的功能没有较大的改变, 即骨吸收功能未受失重的影响。在骨盆骨和胸椎骨中, 成骨细胞数量在空间飞行条件下减少, 而破骨细胞的数量没有变化^[40]。幼年和大鼠尾悬 14 天后, 破骨细胞的数量和活性表面均没有变化^[41]。但是在某些失重及模拟失重

下,破骨细胞的数量增加,骨吸收活性增强。在中性浮力模拟的失重环境中,破骨细胞的数量增多,分化能力增强,但是模拟失重的这种效应在一定程度上依赖于细胞因子的表达水平^[42]。三维回转器模拟空间失重效应同样也促进了破骨细胞的形成^[43],可能是由于在模拟失重环境中,成骨细胞分泌关键的调控因子,如RANKL和OPG受到调控而间接地刺激破骨细胞的形成和活性^[44]。Amblard等^[45]指出,模拟失重对具有不同遗传背景的模式动物中的破骨细胞有不同程度的影响。也有研究表明,破骨细胞的活动在失重条件下会有短暂的升高变化,但随着时间的推移,其功能可恢复到正常状态。

迄今为止,没有证据表明破骨细胞是骨组织的力学感受器。Aguirre等^[46]研究发现尾悬吊的小鼠中,骨细胞的凋亡增加,死亡的骨细胞会变成募集信号募集破骨细胞到达附近位置,引起骨吸收及骨丢失。将小鼠的成骨细胞初级培养物在正常重力及模拟失重下培养24 h,该条件培养基会增强小鼠骨髓培养物中破骨细胞的形成和骨吸收,在这些破骨细胞中,RANKL/OPG表达的比率远高于对照组^[44]。这一点也被Kanematsu等^[47]证实。在模拟失重条件下,离子和流体容量调控系统发生变化而激发破骨细胞的活性,这也可能是骨丢失发生的一种机制^[48]。

4 小结与展望

由于破骨细胞在骨重塑中的重要性,因此,在地面人群的骨质疏松及航天员空间骨丢失的研究中,破骨细胞一直是研究的焦点,人们希望能通过抑制破骨细胞的形成或骨吸收活性,来达到缓解或阻止骨丢失的目的。但是,骨形成和骨吸收并不是两条完全平行的直线,它们之间存在着交流和通讯。破骨细胞也不是无条件的执行成骨细胞的指令,它也可以分泌信号分子反过来影响成骨细胞。迄今为止,所有对抗骨丢失的药物,都是抑制破骨细胞的骨吸收,但是同时也抑制了成骨细胞的骨形成,并没有达到理想的效果。因此,对破骨细胞的生物学特性以及骨形成和骨吸收之间的偶联机制要有更加深入的研究,才能为对抗骨丢失及其他骨骼产生提供更多科学的策略和方法。

参考文献(References)

- [1] Zhao Q, Shao J, Chen W, *et al.* Osteoclast differentiation and gene regulation, *Front Biosci*, 2007, 12: 2519-2529
- [2] Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, *et al.* Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(18): 7260-7264
- [3] Lacey D, Timms E, Tan H, *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation, *Cell*, 1998, 93(2): 165-176
- [4] Simonet W, Lacey D, Dunstan C, *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density, *Cell*, 1997, 89(2): 309-319
- [5] Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases, *JAMA*, 2004, 292(4): 490-495
- [6] Ramalho AC, Jullienne A, Couttet P, *et al.* Effect of oestradiol on cytokine production in immortalized human marrow stromal cell lines, *Cytokine*, 2001, 16(4): 126-130
- [7] Udagawa N. The mechanism of osteoclast differentiation from macrophages: possible roles of T lymphocytes in osteoclastogenesis, *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(6): 337-343
- [8] Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation, *Endocrinology*, 1999, 140(8): 3552-3561
- [9] Kitazawa R, Kitazawa S, Maeda S. Promoter structure of mouse RANKL/TRANCE/OPGL/ ODF gene, *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1445(1): 134-141
- [10] Xiong WC, Feng X. PYK2 and FAK in osteoclasts, *Front Biosci*, 2003, 8: d1219-d1226
- [11] Singh AR, Kaur A, Anand NK, *et al.* Pyknodysostosis: visceral manifestations and simian crease, *Indian J Pediatr*, 2004, 71(5): 453-455
- [12] Salo J, Lehenkari P, Mulari M, *et al.* Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis, *Science*, 1997, 276(5310): 270-273
- [13] Nesbitt SA, Horton MA. Trafficking of matrix collagens through bone-resorbing osteoclasts, *Science*, 1997, 276(5310): 266-269
- [14] Vaananen K. Mechanism of osteoclast mediated bone resorption — rationale for the design of new therapeutics, *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(7): 959-971
- [15] Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication, *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2): 201-209
- [16] Boyce BF, Xing L. Osteoclasts, no longer osteoblast slaves, *Nat Med*, 2006, 12(12): 1356-1358
- [17] Zhao C, Irie N, Takada Y, *et al.* Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis, *Cell Metab*, 2006, 4(2): 111-121
- [18] 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
- [19] Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption, *Trends Mol Med*, 2005, 11(2): 76-81
- [20] Fong J, Cassir N, Nihouannen D, *et al.* The role of osteoclasts in osteoblast regulation, *Eur Cell Mater*, 2008, 16(S4): 22
- [21] 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
- [22] Galvin RJ, Cullison JW, Avioli LV, *et al.* Influence of osteoclasts and osteoclast-like cells on osteoblast alkaline phosphatase activity and collagen synthesis, *J Bone Miner Res*, 1994, 9(8): 1167-1178
- [23] Louise EP, David TS. Osteoclasts eat stem cells out of house and home, *Nat Med*, 2006, 12(6): 610
- [24] Kollet O, Dar A, Shvitiel S, *et al.* Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells, *Nat Med*, 2006, 12(6): 657-664
- [25] Takamatsu Y, Simmons PJ, Moore RJ, *et al.* Osteoclast-mediated bone resorption is stimulated during short-term administration of granulocyte colony-stimulating factor but is not responsible for hematopoietic progenitor cell mobilization, *Blood*, 1998, 92(9): 3465-3473
- [26] Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, *et al.* Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis, *J Clin Invest*, 2003, 111(6): 821-831
- [27] Yao Z, Li P, Zhang Q, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through up-regulation of c-Fms expression, *J Biol Chem*, 2006, 281(17): 11846-11855
- [28] Boyce BF, Yao Z, Zhang Q, *et al.* New roles for osteoclasts in bone, *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1116: 245-254
- [29] Boyce BF, Schwarz EM, Xing L. Osteoclast precursors: cytokine-stimulated immunomodulators of inflammatory bone disease, *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18(4): 427-432
- [30] Deftos LJ. Treatment of Paget's disease — taming the wild osteoclast, *N Engl J Med*, 2005, 353(9): 872-875
- [31] Martin TJ, Mundy GR. Bone metastasis: can osteoclasts be excluded?, *Nature*, 2007, 445(7130): E19
- [32] Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function, *Nat Rev Genet*, 2003, 4(8): 638-649
- [33] Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities, *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(8): 584-593
- [34] Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, *et al.* Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation, *Endocrinology*, 1999, 140(10): 4451-4458
- [35] Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, *et al.* Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis, *J Clin Invest*, 1996, 98(7): 1544-1549
- [36] Gallwitz WE, Guise TA, Mundy GR. Guanosine nucleotides inhibit different syndromes of PTHrP excess caused by human cancers in vivo, *J Clin Invest*, 2002, 110(10): 1559-1572
- [37] Nakamura ES, Koizumi K, Kobayashi M, *et al.* RANKL-induced CCL22/macrophage-derived chemokine produced from osteoclasts potentially promotes the bone metastasis of lung cancer expressing its receptor CCR4, *Clin Exp Metastasis*, 2006, 23(1): 9-18
- [38] Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, *et al.* Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL, *Nature*, 2006, 440(7084): 692-696
- [39] 任 维, 魏金河. 空间生命科学发展的回顾、动态和展望, *空间科学学报*, 2000, 20(S1): 48-55
- [40] Zerath E, Holy X, Roberts SG, *et al.* Spaceflight inhibits bone formation independent of corticosteroid status in growing rats, *J Bone Miner Res*, 2000, 15(7): 1310-1320
- [41] Basso N, Bellows CG, Heersche JN. Effect of simulated weightlessness on osteoprogenitor cell number and proliferation in young and adult rats, *Bone*, 2005, 36(1): 173-183
- [42] Lee L, Kos O, Gorczynski RA. Altered expression of mRNAs implicated in osteogenesis under conditions of simulated microgravity is regulated by CD200:CD200R, *Acta Astronautica*, 2008, 63(11-12): 1326-1336
- [43] Saxena R, Pan G, McDonald JM. Osteoblast and osteoclast differentiation in modeled microgravity, *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1116: 494-498
- [44] Rucci N, Rufo A, Alamanou M, *et al.* Modeled microgravity stimulates osteoclastogenesis and bone resorption by increasing osteoblast RANKL/OPG ratio, *J Cell Biochem*, 2007, 100(2): 464-473
- [45] Amblard D, Lafage-Proust MH, Laib A, *et al.* Tail suspension induces bone loss in skeletally mature mice in the C57BL/6J strain but not in the C3H/HeJ strain, *J Bone Miner Res*, 2003, 18(3): 561-569
- [46] Aguirre JJ, Plotkin LI, Stewart SA, *et al.* Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss, *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4): 605-615
- [47] Kanematsu M, Yoshimura K, Takaoki M, *et al.* Vector-averaged gravity regulates gene expression of receptor activator of NF-kappaB (RANK) ligand and osteoprotegerin in bone marrow stromal cells via cyclic AMP/protein kinase A pathway, *Bone*, 2002, 30(4): 553-558
- [48] Oganov V, Bakulin A, Novikov V, *et al.* One possible mechanisms of osteopenia in humans in microgravity and situations imitating its effects, *Aviakosm Ekolog Med*, 2007, 41(1): 5-12

Progress in Osteoclast

Sheng-Meng Di, Zong-Cheng Tian, Xiang Gao, Ai-Rong Qian, Peng Shang*

(Key Laboratory for Space Bioscience and Biotechnology, Institute of Special Environmental Biophysics,
Faculty of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract The osteoclast is originated from hemopoietic stem cell and plays a key role in bone remodelling. Changes of its formation and activation will result in a series of bone diseases. Osteoclasts have become the target of studies on bone diseases and the focus of the investigation about how weightlessness causes bone loss. The differentiation, function of osteoclasts and the effects of osteoclasts dysfunction were summarized.

Key words osteoclast; differentiation; bone resorption; weightlessness; bone loss

Received: April 7, 2009

Accepted: September 10, 2009

*Corresponding author. Tel: 86-29-88460391, Fax: 86-29-88491671, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn