分子细胞卓越中心等发现NSD1调控OSR2是潜在的骨关节炎靶标

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25236.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

11月27日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员邹卫国研究组与上海市第六人民医院教授张长青合作完成的题为*H3K36 methyltransferase NSD1 protects against osteoarthritis through regulating chondrocyte differentiation and cartilage homeostasis*的研究论文，在线发表在《细胞死亡与分化》（*Cell Death Differentiation*）上。该研究探讨了表观遗传修饰组蛋白H3K36甲基化在骨关节炎中的作用及分子机理，为骨关节炎的治疗提供了多个靶点。

邹卫国团队关注多个表观遗传因子在骨骼退行性病变中的功能及分子机理，包括组蛋白H3K4去甲基化酶LSD1在骨质疏松症中的作用及骨折损伤修复中的功能和分子机制、组蛋白H3K36三甲基转移酶SETD2在骨髓间充质干细胞命运决定的分子机制、组蛋白H3K36一甲基二甲基转移酶NSD1在软骨与骨发育中的分子机制等。既往研究发现NSD1调控Sox9的表达，在骨骼发育和骨骼损伤修复中发挥了重要功能。本研究延续发现NSD1在关节软骨细胞中调节转录因子OSR2的表达，在关节软骨稳态和代谢中发挥重要功能。这一成果为骨关节炎的治疗提供了多个靶点，具有创新性的分子机制和临床应用价值。

骨关节炎（Osteoarthritis，OA）是常见的关节疾病，尚无有效的针对疾病病因的药物。

骨关节炎的病理机制有待进一步研究。邹卫国团队发现，在衰老软骨细胞和与年龄相关的骨关节炎软骨中，H3K36三种甲基化均减少。该团队采用*Prrx1-Cre*诱导的*H3.3K36M*转基因小鼠，实现H3K36三种甲基化降低，发现小鼠表现出关节软骨破坏和骨赘形成等典型骨关节炎表型。科研人员用*Prrx1-Cre*诱导条件性基因敲除三种不同的H3K36甲基转移酶，发现$Nsd1^{Prrx1\text{-}Cre}$小鼠复制了$K36M/+^{Prrx1\text{-}Cre}$小鼠的表型，而$Nsd2^{Prrx1\text{-}Cre}$或$Setd2^{Prrx1\text{-}Cre}$小鼠的关节软骨则没有表现出骨关节炎表型。免疫染色结果显示，$Nsd1^{Prrx1\text{-}Cre}$小鼠的软骨细胞合成代谢活性降低，分解代谢活性升高，软骨分化减弱。转录组和ChIP-seq数据

显示，Osr2是受
Nsd1调控的一个关键因子。关
节腔内递送Osr2腺病毒能有效改善*Nsd1*$^{Prrx1\text{-}Cre}$
小鼠关节软骨的稳态。在人类骨关节炎软骨中，NSD1和OSR2的mRNA和蛋白水平均有所下降。研究表明，NSD1诱导的H3K36甲基化和OSR2表达在关节软骨稳态和骨关节炎中发挥着重要作用。因此，H3K36甲基化和OSR2将是治疗骨关节炎的新策略。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项、中国科学院稳定支持基础研究领域青年团队计划、上海骨骼系统变性与再生前沿科学中心等的资助，并获得分子细胞卓越中心分子生物学技术平台、细胞分析技术平台和动物实验技术平台的支持。

论文链接

左图：组蛋白H3K36甲基转移酶NSD1在软骨细胞中上调Osr2基因的表达，利于软骨细胞分化与关节软骨稳态；右图：NSD1基因敲除致使组蛋白H3K36甲基化降低，导致骨关节炎。

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发