研究发现系统性肌骨骼关节紊乱病发病机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/34379.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！

研究发现系统性肌骨骼关节紊乱病发病机制
。近日，首都医科大学宣武医院教授葛献鹏团队首次揭示了CHMP5缺陷通过影响细胞内吞—溶酶体—线粒体系统引发骨骼干细胞衰老，进而导致系统性肌骨骼关节紊乱病，同时还发现抗细胞衰老药物能够显著缓解相关病变。相关研究发表于eLife。

细胞是最小的生命单元，也是构成人体组织和器官的基本单位。细胞的内吞—溶酶体通路相当于这些微小生命的“ 消化系统 ”，在营养物质摄取、膜蛋白回收及监测细胞外环境等过程中发挥关键作用。内吞分选转运复合物（ESCRT）在该通路中负责将细胞膜上单泛素化蛋白质及其结合物运送至细胞内溶酶体，进行消化降解，或将部分蛋白质回收至细胞膜进行再利用。这些过程由一系列连续的ESCRT复合物，包括ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II、ESCRT-III及辅助蛋白精细协作完成，这些蛋白复合物中任何成分的异常都可能影响正常的细胞内吞—溶酶体功能，引发严重的全身性疾病，包括肌骨骼关节紊乱病。

然而，目前对内吞—溶酶体功能异常导致肌骨骼关节疾病的机制仍知之甚少，阻碍了针对这些复杂难治性疾病的有效药物和疗法的开发。

研究人员表示，CHMP5是ESCRT-III复合物的成员之一，其在调控细胞内吞-溶酶体功能方面的作用和机制尚不明确。此外，目前对CHMP5在肌骨骼生物学和疾病中的作用及机制也知之甚少。研究这些问题对阐明CHMP5在细胞内吞—溶酶体通路中的作用和机制、揭示细胞内吞—溶酶体功能异常引发肌骨骼关节疾病的机制均至关重要，并可为相关疾病的治疗提供理论和实验基础。

鉴于此，研究团队开展的此项研究通过多个条件性基因敲除小鼠模型和体外基因编辑的细胞模型，发现在肌骨骼干细胞中敲除CHMP5基因能够导致异常的骨形成，同时削弱骨骼肌的重量和功能。进一步机制研究发现，CHMP5调控内吞—溶酶体通路的关键成员VPS4A的蛋白水平，敲除CHMP5导致细胞内吞—溶酶体功能异常，进而引发线粒体功能障碍，并增加细胞内线粒体ROS水平，引起骨骼干细胞衰老；衰老的骨骼干细胞通过自主和旁分泌效应共同促进异常骨形成。重要的是，使用不同的抗细胞衰老药物均能有效缓解CHMP5敲除小鼠模型中肌骨骼关节的异常病变。

研究人员表示，该项研究首次揭示了CHMP5在调控骨骼干细胞衰老和骨形成中的作用，发现抗衰老药物对异常内吞—溶酶体功能相关的肌骨骼疾病有显著疗效；还进一步阐释了CHMP5在细胞内吞—溶酶体—线粒体系统中的关键作用及机制。

此外，该研究中CHMP5基因敲除小鼠模型复制了人溶酶体贮积病中共同的肌骨骼病变特征，因此可作为该类病变的临床前动物模型，用于研究这些复杂难治性疾病的发病机理和筛选相关治疗药物。

据悉，首都医科大学葛献鹏团队成员之一张帆、硕士研究生王源为论文共同第一作者，葛献鹏和美国麻省大学医学院副教授Jae-Hyuck Shim 为共同通讯作者。

相关论文信息：https://doi.org/10.7554/eLife.101984.3

作者：张思玮 来源：中国科学报

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