

综述

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路在骨稳态及相关疾病中作用的研究进展

杨前昊, 朱道宇, 陈亦轩, 高悠水[#], 张长青[#]

上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海 200233

[摘要] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 调控细胞的多种生理活动, 接受并整合细胞内外的各种刺激。mTOR 在体内能形成 2 种不同的复合物, 分别是 mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTORC2。mTOR 信号通路在骨形成与稳态等多方面起重要作用。其中, mTORC1 通过对胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、Wnt 和骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, Bmp) 等信号分子的调节影响骨质代谢, mTORC1 的失调会导致骨关节炎和骨质疏松等疾病。该文对 mTOR 信号通路在骨形成、骨稳态以及关节软骨的关系进行综述, 为理解相关疾病发病机制及治疗策略提供参考。

[关键词] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 骨骼发育; 骨关节炎; 骨质疏松; 骨稳态

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.11.022 **[中图分类号]** R336 **[文献标志码]** A

Research progress of roles of mammalian target of rapamycin signaling in bone homeostasis and associated diseases

YANG Qian-hao, ZHU Dao-yu, CHEN Yi-xuan, GAO You-shui[#], ZHANG Chang-qing[#]

Department of Orthopedic Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] Mammalian target of rapamycin (mTOR) is a serine/threonine protein kinase that integrates stimulation from intracellular and extracellular environment to control many fundamental processes through two distinct protein complexes, i.e., mTOR complex 1 (mTORC1) and mTORC2. Recent studies have found that mTOR pathways play important roles in skeletal development and homeostasis. In addition, mTORC1 mediates the bone anabolic effect through insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Wnt, and bone morphogenetic protein (Bmp). Dysregulation of mTORC1 contributes to osteoarthritis and osteoporosis. This article reviewed the current understanding of mTOR signaling in skeletal development, bone homeostasis, and maintenance of articular cartilage, which provided a reference for the mechanism and treatment of skeletal diseases.

[Key words] mammalian target of rapamycin (mTOR); skeletal development; osteoarthritis; osteoporosis; bone homeostasis

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 调控细胞的多种生理活动, 接受并整合细胞内外的各种刺激, 调控基因转录、蛋白质起始翻译、核糖体生物合成、自噬等过程。mTOR 信号通路参与了如癌症、心血管疾病、移植排斥及自身免疫紊乱、糖尿病、肥胖等病理过程, 是近年基础与临床研究的热点。

mTOR 在体内能形成 2 种不同的复合物, 即 mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTORC2; 其中 mTORC1 对雷帕霉素的抑制作用敏感, 而 mTORC2 则需较长时间才可产生抑制效应^[1]。mTORC1 和 mTORC2 的结构差异显著, 但却共享 2 个核心组件, 即 mTOR

和 mLST8/GβL^[2]。Raptor 和 Rictor 分别是 mTORC1 和 mTORC2 的核心亚基。另外, mTORC1 含有 2 个抑制亚单位, 分别为 PRAS40 和 Deptor^[3], mTORC2 则含有 1 个抑制亚单位 (Deptor) 及 2 个调节亚单位 (Protor1/2 和 mSin1)^[2]。mTORC1 整合了营养、生长、能量和应激等一系列信号通路, 在上游信号的作用下, mTORC1 被 2 种小的鸟苷三磷酸酶 (GTPase) Rheb 和 Rag 所激活。结合上 GTP 的 Rheb, 能被结节性硬化复合物 (tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2) 所抑制。TSC1/2 具有鸟苷三磷酸酶活化蛋白 (GTPase-activating protein, GAP) 活性, 能使 Rheb 上的 GTP 分解为 GDP, 从而使 Rheb 失活。TSC1/2

[基金项目] 国家自然科学基金 (81672143) (National Natural Science Foundation of China, 81672143)。

[作者简介] 杨前昊 (1994—), 男, 博士生; 电子信箱: haoqcliff@126.com。

[通信作者] 张长青, 电子信箱: zhangcq@sjtu.edu.cn。高悠水, 电子信箱: gaoyoushui@sjtu.edu.cn。[#] 为共同通信作者。



的缺失会导致组织细胞中 mTORC1 持续激活, 最终促进炎症和肿瘤的发生。尽管大多数上游信号都由 TSC1/2 调控, 氨基酸对 mTORC1 的激活却不依赖于 TSC1/2, 而是依靠异源二聚的 GTPase 复合体中正确的核苷酸装载, 这个复合体属于 Rag 家族 (RagA/B 和 RagC/D), 它通过与 Rag 调节蛋白 (Ragulator) 复合体相互作用而锚定在溶酶体上。在溶酶体内氨基酸充足的情况下, Ragulator 复合体中核苷酸装载改变, 导致 mTORC1 的募集, 锚定在溶酶体膜上的 Rheb 就可以激活 mTORC1^[4]。mTORC1 通过磷酸化下游的核糖体 40S 小亚基 S6 蛋白激酶 (p70 S6 kinase, S6K1)、人真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4EBP1) 促进蛋白质的合成代谢, 通过胆固醇调节元件结合蛋白 1/2 (sterol regulatory element-binding protein 1/2, SREBP1/2) 促进脂质的合成^[5]。mTORC1 还可通过使自噬起始激酶 1 (autophagy-initiating kinase, Ulk1) 磷酸化, 阻止腺苷一磷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 诱导的自噬, 抑制分解代谢。与 mTORC1 类似, mTORC2 可被 Wnt 和胰岛素/胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 等多种生长因子激活, 调控肌动蛋白和细胞骨架重排^[6]。mTORC2 通过下游信号如 Akt、血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 (serum and glucocorticoid-induced protein kinase 1, SGK1) 和蛋白激酶 C α (protein kinase C- α , PKC- α) 控制细胞的增殖和凋亡^[7]。

1 mTOR 信号通路对软骨内成骨的影响

哺乳动物的主要成骨方式包括膜内成骨和软骨内成骨。mTORC1 在软骨内成骨中发挥重要作用。Raptor 基因敲除小鼠中肢芽细胞及软骨的形成都受到明显的影响^[8]; 此外, 该基因敲除小鼠软骨基质生成减少, 软骨细胞缩小, 同时软骨细胞的肥大及肥大软骨细胞的清除延缓, 导致骨骼发育延迟^[9]。雷帕霉素不作用于软骨前体间充质细胞, 却可以显著抑制肢芽细胞中软骨结节的形成^[10]。另外, 在小鼠软骨祖细胞系 ATDC5 中, 雷帕霉素还可通过抑制 Sox9 的表达抑制蛋白多糖的聚集和软骨细胞标志物的表达^[10]。对小鼠 *Tsc1* 基因进行敲除可激活 mTORC1 信号通路, 增加软骨细胞增殖的同时延缓其成熟过程^[11]。进一步的研究表明, mTOR 是通过其下游信号 S6K1 调节软骨细胞的生长、增殖与成熟, 而 S6K1 是通过锌指蛋白 Gli2 激活甲状旁腺激素相关肽 (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP) 的转录。相较于 Raptor 基因的敲除, 在小鼠中全基因敲除 S6K1 对骨骼发育产生的影

响较小^[12]。

与 mTORC1 相比, mTORC2 对软骨内成骨的影响较小, Rictor 基因敲除小鼠四肢发育稍慢, 但对软骨的增殖、凋亡、细胞的大小、基质的产生都没有显著影响, 仅仅延缓了胚胎及新生小鼠中软骨细胞的肥大^[13]。

2 mTORC1 在骨形成与骨吸收动态平衡中的作用

骨骼发育是一个动态过程, 伴随着机械应力、激素及细胞因子的改变, 维持动态重建, 包括骨形成与骨吸收。在骨骼发育中骨细胞的主要作用是接收并传递信号给周围的成骨细胞 (osteoblast) 和破骨细胞 (osteoclast), 从而启动骨重建。破骨细胞主要负责吸收局部骨组织, 成骨细胞则形成新骨替代被吸收的骨组织。破骨细胞来源于骨髓造血干细胞中的单核/巨噬细胞系分化而成的多核细胞, 其活性受多种细胞因子和激素的调节^[14]。成骨细胞则来源于骨髓间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BMMSC), BMMSC 具有向成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞和神经细胞分化的能力。此外, BMMSC 可以作为组织再生以及免疫治疗的可靠细胞来源^[15]。NF- κ B 受体激活蛋白配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 及护骨因子 (osteoprotegerin, OPG) 在骨形成及重建中发挥重要的作用; BMMSC 直接分化为成骨细胞的同时, 产生 RANKL、OPG 激活破骨细胞的分化从而调节骨骼发育的平衡。

2.1 mTORC1 信号通路与成骨细胞的关系

mTORC1 可以作为下游信号分子调节骨骼发育。雷帕霉素可抑制小鼠 BMMSC 的增殖和成骨分化, 导致体内骨小梁的缺失。与骨合成代谢有关的 Wnt3a 和 Wnt7b 可以通过 PI3K/AKT 信号通路激活 mTORC1。在骨髓基质细胞系 ST2 中抑制 mTORC1 信号通路可以阻止 Wnt7b 介导的成骨细胞分化; 诱导 Raptor 基因敲除小鼠的 Wnt7b 高表达后, 其高骨量表型发生率比未敲除小鼠低, 证明 Wnt7b 通过激活 mTORC1 促进成骨过程^[16]。Lim 等^[17]发现骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, Bmp) 信号通路可以通过骨形态发生蛋白受体 1a (bone morphogenetic protein receptor 1a, Bmpr1a) 调节 mTORC1, 从而提高成骨细胞的活性。Xian 等^[14]证明在骨骼发育过程中由骨基质释放的 IGF-1 激活 mTOR, 促进 BMMSC 向成骨细胞分化, 保证骨的微结构与骨量的完整。随着年龄的增加, IGF-1 在骨基质中的含量逐渐降低, 这与年龄相关的骨量

减少以及骨质疏松有关。通过注射 IGF-1 及其结合蛋白 IGFBP3 (IGF binding protein 3), 可以在年老的小鼠骨基质中提高 IGF-1 的浓度, 促进新骨的生成。而另外一些研究^[18-19]则发现 LY294002、wortmannin 等 PI3K 抑制剂可以通过对 PI3K/mTOR 信号通路的抑制促进成骨细胞的生长, 促进骨的形成。因此, PI3K/mTOR 信号通路对成骨作用的具体影响还存在争议。

mTORC1 同时可以作为上游信号分子调节骨代谢活动。mTORC1 是成骨细胞前体细胞分化成熟的要素。Raptor 基因敲除的小鼠骨量、基质合成与矿化减少, 不成熟成骨细胞的转录增加, 影响早期成骨过程^[20-21]; 然而, 另外的研究^[22]表明使用小剂量雷帕霉素抑制 mTORC1, 在抑制成骨细胞前体细胞增殖的同时, 也可促进其成熟。这种差异或许是由于转基因仅仅特异性地抑制成骨细胞前体细胞的 mTORC1, 而雷帕霉素则广泛抑制细胞中的 mTORC1, 以及成骨细胞前体细胞对其反应不同导致的。Runx2 是成骨细胞分化的主要转录因子^[23], mTORC1-Raptor-S6K1 可以通过使雌激素受体磷酸化, 提高 Runx2 增强子的活性^[24]。然而, Martin 等^[25]发现 Raptor 基因敲除小鼠脂肪细胞生成减少而骨基质矿化增加, 相反 Rictor 基因敲除小鼠成骨能力减少, 脂肪分化增加。其中具体的机制是由于 Raptor 基因敲除导致与成骨分化有关的 Runx2、Sp7 转录因子上调, 并且成骨细胞功能相关标志物——碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 也上调。前人研究^[26-27]也证实, 雷帕霉素可以减缓干细胞衰老, 保持其自我更新能力及成骨分化的潜能。

结节性硬化症是一种常染色体显性遗传病, 由 *TSC1* 或 *TSC2* 基因突变所致。尽管患者主要症状是皮肤、肾脏、心脏或脑内的良性肿瘤, 但 40% ~ 60% 的患者会并发骨质疏松^[28]。*TSC1* 的敲除会激活小鼠早期骨祖细胞的增殖, 导致成骨细胞数量以及骨形成的增加; 而雷帕霉素则可以显著地抑制此作用^[28]。有趣的是, 另外 2 个独立的实验通过抑制 *TSC1* 导致成骨细胞分化异常生成了不规则的骨质^[22, 29]。Huang 等^[22]发现在成骨细胞前体细胞中敲除 *TSC1* 会加速细胞的增殖却抑制成骨细胞的分化, 在小鼠中产生了不成熟的编织骨。这可能是因为 STAT3/p63/Jagged/Notch 信号通路激活的同时抑制 Runx2。因此, 在 mTORC1 信号通路调节成骨细胞增殖与分化、保证骨平衡的过程中, *TSC1/2* 起着重要的作用。

2.2 mTORC1 信号通路与破骨细胞的关系

使用 LyzM-Cre 转基因小鼠, 特异性敲除破骨细胞前体细胞中的 Raptor 或 *TSC1* 基因, 分别抑制和激活

mTORC1^[30], 结果发现: 敲除 Raptor 基因的骨髓单核/巨噬细胞中破骨细胞的形成大大增加; 而 *TSC1* 敲除的细胞则表现为破骨细胞分化与骨质吸收的降低, 且可被雷帕霉素缓解。进一步研究发现, 与破骨细胞分化有关的 NF- κ B 和活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1) 的表达可以被 mTORC1 负调控。然而, 另外的研究^[31]发现 Raptor 基因敲除或雷帕霉素作用于 mTORC1 可抑制破骨细胞的分化, S6K1 的激活则可缓解这一效应。另外, 破骨细胞特异敲除 Raptor 基因的小鼠由于骨吸收的减少出现高骨量表型^[31]。因此, mTORC1 对破骨细胞的影响仍是具有争议的, 需要更多的研究去验证。

许多抗肿瘤的临床试验都将靶点指向了 mTOR - 自噬通路。抑制自噬反应可以缓解骨质疏松, 但会增加骨关节炎的风险; 激活自噬或使用雷帕霉素类似物会对骨关节炎有所缓解, 但现在对其在骨量上的影响还很难预测。在儿童中无论激活还是抑制自噬都会导致生长发育的延迟^[32]。

3 mTORC2 在骨形成与骨吸收动态平衡中的作用

与 mTORC1 相似, mTORC2 也对成骨细胞的分化和功能有调节作用。在敲除 Rictor 基因后, 人 BMMSC 成骨分化降低而脂肪分化增加^[25]。在 Rictor 基因敲除小鼠的 BMMSC 中, RANKL 的表达显著下调, 从而减少了破骨细胞的生成; 而 OPG 与巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 却不受影响^[33]。因此在细胞正常分化产生成骨细胞的同时, 成骨细胞前体细胞中的 mTORC2 信号通路通过调节 RANKL 间接促进破骨细胞的产生。另一方面, Liu 等^[34]发现特异性敲除 Rictor 基因的成骨细胞分化下降, mTORC2/Akt 信号通路活性减弱, 严重影响骨代谢。mTORC2 对成骨细胞与破骨细胞的产生都有促进作用, 这也解释了在四肢间充质干细胞特异性敲除 Rictor 基因的小鼠中, 虽然皮质骨骨量下降但骨小梁的量却维持正常水平^[13]。

年龄相关的骨质疏松是老年人骨折的首要原因, 以骨形成的显著减少与持续性的骨吸收为特点^[35-36]。年龄相关的成骨细胞功能障碍被认为是最重要的诱因。BMMSC 可分化为成骨细胞和脂肪细胞^[37], 而年龄相关的骨质疏松是以成骨下降以及髓内脂肪堆积为特征, 这可能是由 BMMSC 分化失衡导致的^[36]。既往的研究^[38]往往集中在 BMMSC 随着年龄的增加, 由成骨细胞分化向脂肪细胞分化转变的机制; 然而, 骨的形成是由体内骨质形成表面成

骨细胞的数量与活性决定的。Lai 等^[39]发现在年老的小鼠中,成骨细胞与骨形成表面的黏附及骨的矿化均减弱,且成骨细胞中 mTOR 的含量显著降低;Rictor 作为 mTORC2 的成分控制细胞骨架的重排以及细胞的存活,与成骨细胞都随着年龄增长而下调。他们还发现活性氧的水平随着年龄的增长上调,可促进 miR-218 的表达,直接下调 Rictor,从而减弱成骨细胞的黏附,促进其凋亡,减少年老小鼠体内功能性成骨细胞的数量,造成骨质疏松。因此,miR-218 及 Rictor 可以作为靶点治疗年龄相关的骨质疏松。Li 等^[40]则发现 miR-188 的表达随着年龄的增长显著增加,miR-188 可以通过下调组蛋白去乙酰化酶 9 (histone deacetylase-9, HDAC9) 和 Rictor,抑制 mTORC2 信号通路,引起年龄相关的骨质疏松与脂肪沉积。

4 mTOR 信号通路与骨关节炎

骨关节炎是一种退行性病变,以关节软骨退化、滑膜炎和软骨下骨的反应性增生为特点。最近的研究^[41]发现,在人类骨关节炎患者的软骨中 mTOR 反应性上调,同时软骨祖细胞中 mTORC1 的激活也可导致小鼠骨关节炎的发生。这是因为 mTORC1 被激活后通过 p73 和 ERK1/2 减少了软骨细胞中人成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3) 和 PTH/PTHrP 的表达^[42]。相反,抑制 mTORC1 可以延缓骨关节炎的发生,可能是通过抑制基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达减少软骨细胞的凋亡,或是抑制 TGF- β /Smad3 通路减少滑膜纤维化^[41]。

最近发现自噬是 mTORC1 在骨关节炎调控中的重要

下游信号,在骨关节炎患者中自噬标志物的表达下调^[43],同时抑制自噬反应会导致软骨细胞凋亡,导致关节炎样的病理改变^[44]。激活软骨细胞中的 mTORC1 会减少关节软骨中自噬基因的表达,导致骨关节炎的发生^[45],同时抑制自噬也会逆转雷帕霉素对骨关节炎的保护作用^[41]。因此 mTORC1 信号通路对自噬反应的抑制作用是骨关节炎中的重要调控因素。

5 结语与展望

尽管 mTOR 信号通路与骨骼发育及相关疾病的关系研究已取得重要进展,但诸多挑战仍存。Wnt、IGF 和 Bmp 等生长因子可刺激 mTOR 信号通路调节骨骼发育,但它们如何通过细胞微环境调整其相对分布,以及 mTOR 信号通路如何通过细胞或个体的营养状态调节软骨细胞、破骨细胞及成骨细胞,仍需进一步的探索。

mTOR 信号通路有许多下游信号分子,但其与骨代谢关系的研究大多集中于 S6K1,且最近的研究^[46]发现 S6K1 在 Wnt/mTORC1 信号通路对成骨的影响中仅起小部分作用。S6K1 可以调节 mTORC1 导致的衰老,那么 S6K1 对 mTORC1 影响的年龄相关的退行性疾病如骨关节炎^[47],是否也发挥了一定作用还需进一步研究。

由于 mTOR 在多种生理活动中都起着重要的调控作用,因此研制特异性的靶向药物至关重要。由于雷帕霉素长时间作用也可抑制 mTORC2,所以目前仍然没有特异性抑制 mTORC1 的药物。mTOR 信号通路的激活可以促进骨质生长,缓解骨质疏松,因此 mTOR 信号通路激动剂,尤其是作用于靶向组织的激动剂,是目前主要的研究方向。

参·考·文·献

- [1] Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity[J]. *Science*, 2012, 335(6076): 1638-1643.
- [2] Chen X, Liu M, Tian Y, et al. Cryo-EM structure of human mTOR complex 2[J]. *Cell Res*, 2018, 28(5): 518-528.
- [3] Ding Y, Shan L, Nai W, et al. DEPTOR deficiency-mediated mTORC1 hyperactivation in vascular endothelial cells promotes angiogenesis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(2): 520-531.
- [4] Bar-Peled L, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 by amino acids[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(7): 400-406.
- [5] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [6] Shi Y, Chen J, Karner CM, et al. Hedgehog signaling activates a positive feedback mechanism involving insulin-like growth factors to induce osteoblast differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(15): 4678-4683.
- [7] Morrison Joly M, Williams MM, Hicks DJ, et al. Two distinct mTORC2-dependent pathways converge on Rac1 to drive breast cancer metastasis[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 74.
- [8] Jiang M, Fu X, Yang H, et al. mTORC1 signaling promotes limb bud cell growth and chondrogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(4): 748-753.
- [9] Chen J, Long F. mTORC1 signaling controls mammalian skeletal growth through stimulation of protein synthesis[J]. *Development*, 2014, 141(14): 2848-2854.
- [10] Phornphutkul C, Wu KY, Auyeung V, et al. mTOR signaling contributes to chondrocyte differentiation[J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(3): 702-712.
- [11] Yan B, Zhang Z, Jin D, et al. mTORC1 regulates PTHrP to coordinate chondrocyte growth, proliferation and differentiation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11151.
- [12] Selman C, Tullet JM, Wieser D, et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span[J]. *Science*, 2009, 326(5949): 140-144.
- [13] Chen J, Holguin N, Shi Y, et al. mTORC2 signaling promotes skeletal growth and bone formation in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(2): 369-378.
- [14] Xian L, Wu X, Pang L, et al. Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells[J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1095-1101.

- [15] Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(5): 544-555.
- [16] Chen J, Tu X, Esen E, et al. WNT7B promotes bone formation in part through mTORC1[J]. PLoS Genet, 2014, 10(1): e1004145.
- [17] Lim J, Shi Y, Karner CM, et al. Dual function of Bmpr1a signaling in restricting preosteoblast proliferation and stimulating osteoblast activity in mouse[J]. Development, 2016, 143(2): 339-347.
- [18] Lee KW, Yook JY, Son MY, et al. Rapamycin promotes the osteoblastic differentiation of human embryonic stem cells by blocking the mTOR pathway and stimulating the BMP/Smad pathway[J]. Stem Cells Dev, 2010, 19(4): 557-568.
- [19] Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients[J]. Blood, 2008, 111(5): 2538-2547.
- [20] Chen J, Long F. mTORC1 signaling promotes osteoblast differentiation from preosteoblasts[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130627.
- [21] Fitter S, Matthews MP, Martin SK, et al. mTORC1 plays an important role in skeletal development by controlling preosteoblast differentiation[J]. Mol Cell Biol, 2017, 37(7). DOI: 10.1128/MCB.00668-16.
- [22] Huang B, Wang Y, Wang W, et al. mTORC1 prevents preosteoblast differentiation through the Notch signaling pathway[J]. PLoS Genet, 2015, 11(8): e1005426.
- [23] Fu X, Li Y, Huang T, et al. Runx2/Osterix and zinc uptake synergize to orchestrate osteogenic differentiation and citrate containing bone apatite formation[J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5(4): 1700755.
- [24] Dai Q, Xu Z, Ma X, et al. mTOR/Raptor signaling is critical for skeletogenesis in mice through the regulation of Runx2 expression[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(11): 1886-1899.
- [25] Martin SK, Fitter S, Dutta AK, et al. Brief report: the differential roles of mTORC1 and mTORC2 in mesenchymal stem cell differentiation[J]. Stem Cells, 2015, 33(4): 1359-1365.
- [26] Gharibi B, Farzadi S, Ghuman M, et al. Inhibition of Akt/mTOR attenuates age-related changes in mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2014, 32(8): 2256-2266.
- [27] Iglesias-Bartolome R, Patel V, Cotrim A, et al. mTOR inhibition prevents epithelial stem cell senescence and protects from radiation-induced mucositis[J]. Cell Stem Cell, 2012, 11(3): 401-414.
- [28] Fang F, Sun S, Wang L, et al. Neural crest-specific TSC1 deletion in mice leads to sclerotic craniofacial bone lesion[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(7): 1195-1205.
- [29] Riddle RC, Frey JL, Tomlinson RE, et al. Tsc2 is a molecular checkpoint controlling osteoblast development and glucose homeostasis[J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(10): 1850-1862.
- [30] Zhang Y, Xu S, Li K, et al. mTORC1 inhibits NF- κ B/NFATc1 signaling and prevents osteoclast precursor differentiation, *in vitro* and in mice[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(9): 1829-1840.
- [31] Dai Q, Xie F, Han Y, et al. Inactivation of regulatory-associated protein of mTOR (Raptor)/mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in osteoclasts increases bone mass by inhibiting osteoclast differentiation in mice[J]. J Biol Chem, 2017, 292(1): 196-204.
- [32] Chagin AS. Effectors of mTOR-autophagy pathway: targeting cancer, affecting the skeleton[J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 28: 1-7.
- [33] Sun W, Shi Y, Lee WC, et al. Rictor is required for optimal bone accrual in response to anti-sclerostin therapy in the mouse[J]. Bone, 2016, 85: 1-8.
- [34] Liu DM, Zhao L, Liu TT, et al. Rictor/mTORC2 loss in osteoblasts impairs bone mass and strength[J]. Bone, 2016, 90: 50-58.
- [35] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future[J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1276-1287.
- [36] Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013, 68(10): 1226-1235.
- [37] Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 466-472.
- [38] Marie PJ. Osteoblast dysfunctions in bone diseases: from cellular and molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(7): 1347-1361.
- [39] Lai P, Song Q, Yang C, et al. Loss of Rictor with aging in osteoblasts promotes age-related bone loss[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(10): e2408.
- [40] Li CJ, Cheng P, Liang MK, et al. MicroRNA-188 regulates age-related switch between osteoblast and adipocyte differentiation[J]. J Clin Invest, 2015, 125(4): 1509-1522.
- [41] Zhang Y, Vasheghani F, Li YH, et al. Cartilage-specific deletion of mTOR upregulates autophagy and protects mice from osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(7): 1432-1440.
- [42] Zhang H, Wang H, Zeng C, et al. mTORC1 activation downregulates FGFR3 and PTH/PTHrP receptor in articular chondrocytes to initiate osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartil, 2017, 25(6): 952-963.
- [43] Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, et al. Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(3): 791-801.
- [44] Cheng NT, Meng H, Ma LF, et al. Role of autophagy in the progression of osteoarthritis: the autophagy inhibitor, 3-methyladenine, aggravates the severity of experimental osteoarthritis[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(5): 1224-1232.
- [45] Vasheghani F, Zhang Y, Li YH, et al. PPAR γ deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3): 569-578.
- [46] Gu X, Fu X, Lu J, et al. Pharmacological inhibition of S6K1 impairs self-renewal and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 1041-1049.
- [47] Chen J, Long F. mTOR signaling in skeletal development and disease[J]. Bone Res, 2018, 6: 1.

[收稿日期] 2018-04-09

[本文编辑] 瞿麟平

