

DOI: 10.13376/j.cblls/2019138

文章编号: 1004-0374(2019)11-1126-07

间充质干细胞的分化与能量代谢

刘琳, 王洁, 宋关斌*

(重庆大学生物工程学院, 重庆 400030)

摘要: 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种具有自我更新及多向分化潜能的多能干细胞。MSCs 的多向分化潜能、旁分泌和免疫调控功能在损伤组织修复、再生和细胞治疗方面显示出巨大的临床应用前景。能量代谢是细胞新陈代谢的重要内容和细胞功能实现的重要基础, 能量代谢的变化与细胞多种生物学行为的改变密切相关。干细胞分化过程中能量代谢发生了改变, 而改变干细胞的能量代谢途径也能调控干细胞的命运, 因此干细胞与能量代谢之间相互影响。现就 MSCs 的分化与能量代谢之间的关系进行综述。

关键词: 间充质干细胞; 成骨分化; 成脂分化; 能量代谢

中图分类号: Q25; Q26; Q591 **文献标志码:** A

Differentiation and energy metabolism of mesenchymal stem cells

LIU Lin, WANG Jie, SONG Guan-Bin*

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) are subpopulation of cells that have self-renewal and multilineage differentiation capability. MSCs show great potential on clinical applications, including tissue repair and regeneration, as well as cell-based therapy mainly through their multilineage differentiation capability, paracrine and immunoregulation. Energy metabolism is the key content of cell metabolism and plays an important role in maintaining cellular functions. The alterations of energy metabolism will affect the cellular behaviors. During the differentiation process, stem cells will undergo metabolic shift, and the alteration of energy metabolism would also regulate the lineage determination of stem cells. Therefore, stem cell and energy metabolism could influence each other. This review focuses on the relationship between differentiation and energy metabolism of MSCs.

Key words: mesenchymal stem cells; osteogenic differentiation; adipogenic differentiation; energy metabolism

干细胞是指具有自我更新及分化潜能的细胞, 包括全能干细胞及多能干细胞等, 可分化为多种体细胞, 能修复人体受损或患病组织, 临床应用价值巨大^[1]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种典型的多能干细胞, 具有自我更新和多向分化能力, 可以分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞以及成纤维细胞等体细胞。MSCs 的来源多为骨髓和脂肪^[2], 易于分离和获取, 临床试验自体或异体移植人体免疫排斥反应小, 是常用的细胞材料, 对骨损伤^[3-4]、神经损伤^[5]、肝病^[6]以及糖尿病^[7]等有很好的治疗效果。

能量代谢是细胞实现各种生物学行为的基础,

细胞获取能量的代谢途径主要有糖酵解和线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 两种方式, 细胞在不同情况下会选择不同的方式获取能量。研究发现, 胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 中糖酵解相关酶的表达高, 线粒体耗氧低; 而在 ESCs 分化时, 线粒体 OXPHOS 增强, 耗氧量增加, 糖酵解相关酶表达降低^[8-9]。另外, MSCs 未

收稿日期: 2019-04-29; 修回日期: 2019-07-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(11772073, 11832004)

*通信作者: E-mail: song9973@163.com; Tel: 023-65102507

分化时依赖糖酵解获取能量, MSCs 分化时依赖 OXPHOS 获取能量^[10-11]。以上研究结果提示能量代谢在干细胞分化前后发生转变, 干细胞未分化时依赖糖酵解途径获取能量, 而在分化启动时, 能量获取途径由糖酵解转变为线粒体氧化代谢中的三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 以及 OXPHOS^[12]。

能量代谢能响应干细胞分化发生改变, 反过来, 能量代谢也被认为在干细胞分化调控中起重要作用。探索 MSCs 分化过程中的能量代谢变化及其分子机制, 阐明能量代谢与 MSCs 分化之间的关系, 从能量代谢角度调控 MSCs 分化命运, 可为提高 MSCs 的临床应用提供新途径。本文就 MSCs 分化与能量代谢之间的关系以及相关分子机制进行简要综述。

1 MSCs的分化与能量代谢变化

未分化的 MSCs 主要依赖糖酵解代谢获取能量以促进增殖与自我更新^[13], MSCs 在分化时通过线粒体氧化代谢产生大量能量以满足分化所需^[10]。研究表明, 高糖酵解率和低氧化代谢有利于干细胞的增殖及干性的保持^[14], 提示可通过调控能量代谢增强 MSCs 干性。

糖酵解代谢在干细胞分化启动后会逐渐减弱。研究发现, 骨髓来源的人间充质干细胞 (human MSCs, hMSCs) 在未分化状态下, 促进糖酵解基因表达的低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 高表达, 而在 hMSCs 成骨分化过程中, HIF-1 α 基因表达下降^[15-16]; 此外, 胞外酸化率 (extracellular acidification rate, ECAR) 显著下降, 表明糖酵解中的乳酸产率下降^[11]。同样地, 在 hMSCs 的成脂分化过程中, ECAR 也出现下降^[17]。以上研究表明, 在 MSCs 成骨分化和成脂分化过程中糖酵解均减弱, 提示糖酵解的减弱是 MSCs 启动分化的必要条件。

线粒体在 MSCs 分化过程中变得活跃, 同时 OXPHOS 得到增强。研究显示, 骨髓来源的 hMSCs 进行成骨分化时, 线粒体形态从椭圆变为长梭形, 最后形成网格状态^[15]。同时, 线粒体的数量增加, 线粒体在细胞质内的分布也较未分化时更均匀; 此外, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 复制, 数量增加, 与线粒体相关的呼吸酶增加, 与线粒体生物发生相关的基因 PPAR γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 表达增加^[11,18]。耗氧率 (oxygen consumption rate, OCR) 增加, ATP 产量显著增加^[11,15]。丙酮酸脱氢酶 (pyruvate

dehydrogenase, PDH) 可催化丙酮酸生成乙酰辅酶 A 进入线粒体 TCA, 在 MSCs 成脂分化过程中, PDH 增加, 线粒体数量增加, 线粒体转录因子 A (mitochondria transcription factor A, TFAM) 增加^[17], PGC-1 α 增加, 解偶联蛋白 (uncoupling proteins, UCP) 1 和 2 增加, OXPHOS 复合物增加, OCR 增加, 但 ATP 含量下降^[17,19]。以上结果表明, 不论是 MSCs 往成骨细胞方向分化或是往脂肪细胞方向分化, 线粒体氧化代谢均增强。

线粒体氧化代谢增强的同时, MSCs 分化过程中抗氧能力也得到增强。在骨髓来源的 hMSCs 成骨分化过程中, 超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 和过氧化氢酶等抗氧化酶的水平提高。成骨分化诱导的 21 d 内, 线粒体氧化代谢的副产物活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平降低, 第 7 天降到最低水平, 之后逐渐回升, 到第 28 天时略有增加^[11]。成骨分化中 ROS 出现早期下降后期回升的现象, 可能是由于 MSCs 成骨分化过程进入后期, 细胞氧化代谢逐渐增强, ROS 水平逐渐上升, 抗氧化酶的产生不足以抵抗逐渐增加的 ROS, 因此 ROS 水平逐渐回升并略有增加。在 hMSCs 成脂分化 7 d 内, SOD2 和过氧化氢酶增加, 而 ROS 在成脂分化诱导第 7 天时显著增加^[17], 这与在 MSCs 成骨分化过程中 ROS 水平降低的结果不一致, 表明 ROS 是 MSCs 成骨分化和成脂分化过程中能量代谢结果的主要差异, 提示 ROS 可能成为决定 MSCs 分化命运的关键因素。

一般地, 线粒体氧化代谢增强, ATP 含量会增加。在 hMSCs 成骨分化过程中, ATP 含量在第 0~4 天出现先降低后增加的波动, 第 4~28 天 ATP 逐渐增加, 增加幅度相较于未分化的 MSCs 具有显著性^[11]。有趣的是, MSCs 成脂分化过程中检测到的 ATP 含量呈现下降趋势。这可能是由于 MSCs 成脂分化为脂肪细胞, 脂肪细胞会消耗大量 ATP 产生脂肪酸, 因此 MSCs 成脂分化过程中只能检测到较低水平的 ATP, 但这还需进一步的研究。

综上所述, 在 MSCs 成骨分化与成脂分化过程中糖酵解减弱, OXPHOS 增强, 提示可通过改变能量代谢方式调控 MSCs 分化命运。

2 能量代谢对MSCs分化的影响

MSCs 在不同的生理与病理条件下, 会依赖于不同的能量代谢途径。人体内的 MSCs 处于一个低氧环境, 主要通过糖酵解获取能量, 有很强的干性;

而体外扩增的 MSCs 因处于一个营养丰富的环境, 会进行大量增殖, 需通过 OXPHOS 获取能量, 于此同时, MSCs 干性减弱^[20]。

研究表明, 通过抑制或促进能量代谢相关因素可影响 MSCs 分化。在骨髓来源的 hMSCs 成骨分化过程中, 加入增加 HIF-1 表达的药物, 发现 ECAR 增加, 而 OCR 以及 ALP 基因表达降低^[15], 表明线粒体 OXPHOS 被抑制, 糖酵解增强, MSCs 成骨分化被抑制。另外, 在 hMSCs 成脂分化过程中, 通过药物抑制电子传递链复合物 I、创造低氧环境抑制 PDH 以阻碍丙酮酸生成乙酰辅酶 A、敲减 TFAM 等不同方式抑制线粒体活性, 发现 hMSCs 成脂分化会被抑制^[17], 表明减弱线粒体氧化代谢会抑制 MSCs 成脂分化, 提示线粒体功能的增强是 MSCs 成脂分化的必要条件。以上结果表明, 改变能量代谢能改变 MSCs 分化命运。

2.1 能量代谢关键分子对 MSCs 分化的影响

2.1.1 HIF-1 α

低氧诱导因子 HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 是由氧调节的亚基 α 与亚基 β 组成的异质二聚体, 即 HIF-1 α 和 HIF-1 β ^[21-22]。HIF-1 是低氧响应因子, 同时它也是调节细胞新陈代谢的关键转录因子。HIF-1 可以调节糖酵解途径中的许多基因的表达, 包括葡萄糖转运体 (glucose transporter, GLUT) 1 和 3、己糖激酶 (hexokinase, HK) I 和 II、乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA), HIF-1 可通过上调以上糖酵解基因来促进糖酵解^[16]。HIF-1 α 是 HIF-1 中最主要的功能亚基, 可通过直接调控丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 抑制乙酰辅酶 A (acetyl coenzyme A) 进入 TCA, 从而减弱 OXPHOS, 增强糖酵解过程^[23]。

研究发现, 骨髓来源的 hMSCs 中有着高水平的 HIF-1 α , 而在 hMSCs 成骨分化时低表达 HIF-1 α , 表明提高 HIF-1 α 的水平有利于保持 hMSCs 的多能性^[16]。另外, MSCs 成脂分化过程中糖酵解减弱, 同时 HIF-1 α 的高表达会抑制 MSCs 成脂分化, 表明 HIF-1 α 可通过增强 MSCs 糖酵解来调控 MSCs 分化命运。

2.1.2 ROS

ROS 通常来源于线粒体, 线粒体新陈代谢的激活常常伴随着内源性 ROS 的增加, 过量累积的 ROS 会损伤细胞中的 DNA、蛋白质和脂质等^[24-25], 最后引起细胞死亡。因此, 为了防止 ROS 的积累, 细胞会激活一种非常有效的抗氧化防御系统, 以保

护细胞不受损害。MSCs 在分化过程中通过上调 SOD2 和过氧化氢酶^[13]等抗氧化酶, 清除还原体内过多的 ROS, 将细胞中的 ROS 水平维持在正常范围。

前文指出 MSCs 成骨分化和成脂分化过程中的 ROS 水平变化相反, 提示 ROS 可作为能量代谢关键分子调控 MSCs 分化命运。研究表明, 线粒体 ROS 的产生能影响 MSCs 的分化。在线粒体靶向抗氧化剂的作用下, 外源添加 ROS 能增加脂滴的产生, 促进骨髓来源的 hMSCs 成脂分化^[13,26]; 外源 ROS 的加入使得 hMSCs 成骨分化过程中 ALP 活性降低、成骨标志基因表达降低, hMSCs 的成骨分化被抑制^[11,13,27]。另外, 由过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 诱导的氧化应激会增强鼠源 MSCs 的成脂分化, 减弱成骨分化, 导致骨质疏松; 而在加入 ROS 清除剂后, MSCs 成骨分化能力得到恢复, 骨质疏松得到改善^[28]。以上结果表明 ROS 可促进 MSCs 成脂分化, 抑制 MSCs 成骨分化, 最后导致如骨质疏松等疾病的发生。

2.1.3 PGC-1 α

PGC-1 α 是与线粒体生物发生相关的因子, 它在能量代谢需求旺盛时高表达, 在高表达 PGC-1 α 基因的细胞中线粒体氧化代谢得到增强^[29], 从而促进 OXPHOS 的发生^[30]。

在 hMSCs 中过表达 PGC-1 α 基因, 发现成骨分化标志基因显著下调, 成脂分化标志基因显著上调; 相反地, 敲低 PGC-1 α 后, 成脂分化的标志基因显著下调^[31-32]。以上研究提示, PGC-1 α 过表达对 MSCs 成脂分化和成骨分化命运或起着相反作用, PGC-1 α 过表达会抑制成骨分化而促进成脂分化, 且 PGC-1 α 的存在对 MSCs 成脂分化是必要的。另外, 在 PGC-1 α 过表达的 MSCs 中检测到线粒体质量、线粒体呼吸酶、OCR、ROS、SOD 均增加, 表明 PGC-1 α 过表达能增强线粒体氧化代谢^[31], 提示通过调控 PGC-1 α 表达改变能量代谢可参与改变 MSCs 分化命运。

研究表明, 在衰老、骨质疏松等病理条件下, PGC-1 α 对骨生成有促进作用。在诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 中过表达 PGC-1 α 基因, 发现 iPSCs 的成脂分化被促进, 成骨分化被抑制^[33], 这与 PGC-1 α 在 MSCs 分化过程中的作用一致。而通过比较年幼与年老小鼠中 PGC-1 α 的表达, 以及检测 PGC-1 α 敲除后小鼠的骨量变化, 结果发现年老小鼠中 PGC-1 α 的表达更低, 骨丢失更严重, 而 PGC-1 α 的敲除则会加剧年老小鼠的骨

丢失。另外,在患骨质疏松小鼠中敲除 PGC-1 α ,结果发现骨量丢失加剧^[34],提示 PGC-1 α 有利于抵抗骨质疏松。此外,在 PGC-1 α 敲除的小鼠中发现,成骨细胞与骨细胞中成骨分化标志物 RUNX2 表达降低^[35],成骨细胞减少,破骨细胞增加,导致严重的骨损失^[36],提示 PGC-1 α 正向调控骨的生成。以上研究表明,在一定条件下,PGC-1 α 对骨生成是不可或缺的。但过表达 PGC-1 α 却会抑制 MSCs 的成骨分化,从而减少成骨细胞的生成。

2.2 其他分子与能量代谢关键分子的关系

2.2.1 SOD2

SOD2 是一种超氧化物歧化酶,是一种体内的主要抗氧化酶,功能是清除胞内超氧化自由基。在体内,去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3) 是激活 SOD2 的主要去乙酰化酶, SIRT3 通过去乙酰化激活 SOD2,从而降低 ROS 水平^[37-39]。

研究表明,小鼠在能量限制 (calorie restriction, CR) 过程中, SIRT3、SOD2 表达增加, ROS 水平降低,小鼠抗氧化应激能力增强^[40],提示 SIRT3 与 SOD2 的上调可抵抗氧化应激的发生。在人骨髓来源的 MSCs 成脂分化与成骨分化过程中, SIRT3 的蛋白水平与 mRNA 水平增加;当敲减 SIRT3 后, ROS 水平显著增加, MSCs 成骨分化和成脂分化均被抑制^[41],提示 SIRT3 在 MSCs 分化过程中是必要的。而在 SIRT3 敲减的 MSCs 中,检测到 PGC-1 α 以及 SOD 表达均下降^[10]。这些结果提示在敲减 SIRT3 后, MSCs 分化被抑制的原因可能为 SIRT3 敲减后,抗氧化酶 SOD 表达降低,使细胞抗氧化能力降低,导致 ROS 过量累积,从而损害细胞,进而损害 MSCs 的分化潜能。前文指出 ROS 的增加能促进 MSCs 成脂分化,而 SIRT3 的敲减伴随的 ROS 增加却带来 MSCs 成脂分化被抑制的结果,提示 ROS 只有在 SIRT3 存在的前提下才能促进 MSCs 成脂分化。但两者的关系还需进一步研究。

综上, SIRT3 可通过调控 SOD2 以增强细胞抗氧化能力,调节 ROS 水平进而影响 MSCs 分化。

2.2.2 AMPK

一磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是细胞能量状态感受器,在细胞代谢中起重要作用。LKB1 (liver kinase B1, LKB1) 是调控 AMPK 的上游激酶,可通过磷酸化将 AMPK 激活。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 是 AMPK 的下游靶点, AMPK 通过抑制 mTORC1 可对造血干细胞

中线粒体功能和能量稳态进行调控^[42]。

研究报道,在脂肪来源的 hMSCs 成骨分化过程中, AMPK 表达以及磷酸化增加;加入 AMPK 抑制剂后, hMSCs 成骨分化受到抑制,而成脂分化得到促进;敲减 AMPK 后,结果一致^[43],表明 AMPK 是调控 hMSCs 成骨分化与成脂分化的重要分子。在肌肉细胞和小鼠骨骼肌中, AMPK 的激活能上调 PGC-1 α ^[44]; AMPK 可直接磷酸化 PGC-1 α 使其活化^[45]。另外有研究报道,抑制 LKB1 能降低细胞中 mtDNA 复制数量以及线粒体膜电位、氧化能力以及 ATP 水平,同时降低 AMPK 的磷酸化水平和 PGC-1 α 的表达^[42],提示 LKB1、AMPK、PGC-1 α 三者之间互相联系,或许可作为调控 MSCs 分化命运的信号通路之一。

研究报道,加入 mTORC1 的抑制剂雷帕霉素处理骨髓来源的 hMSCs,检测到 hMSCs 成脂分化过程中耗氧率降低,胞内 ROS 水平降低,提示 mTORC1 对 ROS 的正向调控^[26]。AMPK 可以抑制 mTORC1,提示 AMPK 可能通过抑制 mTORC1 来降低 ROS 水平,促进 MSCs 成骨分化,抑制成脂分化。

2.2.3 SIRT1

去乙酰化酶 (sirtuin, SIRT) 是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的组蛋白去乙酰化酶,参与细胞代谢,功能是去乙酰化,包括 7 种, SIRT1 是其中研究最为广泛的一种^[46]。

研究发现,敲低 SIRT1 可促进鼠骨髓来源 MSCs 的成脂分化,抑制 MSCs 的成骨分化。SIRT1 的激活可以抑制 MSCs 成脂分化,促进 MSCs 成骨分化^[28,47-48],以上结果表明 SIRT1 是调控 MSCs 分化命运的关键分子。另外,ROS 能抑制 SIRT1 的活性,促进 MSCs 成脂分化,抑制 MSCs 成骨分化^[28],表明 ROS 可能通过降低 SIRT1 表达影响 MSCs 成脂分化与成骨分化。其次,研究表明, SIRT1 可正向调控 PGC-1 α ^[49]。SIRT1 可通过去乙酰化 PGC-1 α 激活 PGC-1 α ^[50]。PGC-1 α 不仅可调控线粒体生物发生与线粒体呼吸,还能诱导抗氧化酶 SOD2 等调控 ROS 水平^[51]。以上结果提示, SIRT1、ROS、PGC-1 α 三者之间互相作用,最终共同影响 MSCs 分化命运。

衰老可引起氧化应激,氧化应激会导致骨质疏松。氧化应激会降低 SIRT1 表达,抑制 MSCs 的成骨分化。而通过增加 SIRT1 的表达可以反转由 ROS 引起的 MSCs 成骨分化抑制、成脂分化促进的现

象^[28]。这提示通过对能量代谢分子 SIRT1 的调控从而抵抗氧化应激的发生,影响 MSCs 分化命运,可改善由衰老引起的骨质疏松。有研究发现,适度的机械拉伸能降低人骨髓来源 MSCs 的胞内 ROS 水平,增加抗氧化酶 SOD1、SOD2、过氧化氢酶等的表达,促进 MSCs 的成骨分化,提高 SIRT1 的表达以及 AMPK 的磷酸化水平;而 SIRT1 和 AMPK 被抑制时, MSCs 的成骨分化会被抑制。提示机械拉伸可能通过激活 SIRT1 和 AMPK 诱导抗氧化反应,消除胞内 ROS,增强 MSCs 成骨分化^[52],表明 AMPK 与 SIRT1 能协同调控 MSCs 分化命运。AMPK 可磷酸化 PGC-1 α , SIRT1 又将磷酸化后的 PGC-1 α 去乙酰化,参与对线粒体和 ROS 的调控,提示 AMPK 与 SIRT1 协同调控 PGC-1 α 。另外,有研究报道 SIRT1 能通过去乙酰化 LKB1,诱导 LKB1 的磷酸化,从而调控 AMPK^[45]。以上结果提示 SIRT1、LKB1 与 AMPK 之间相互作用共同参与对 PGC-1 α 的调控,调节 MSCs 的分化命运。

2.3 能量代谢分子关系网络

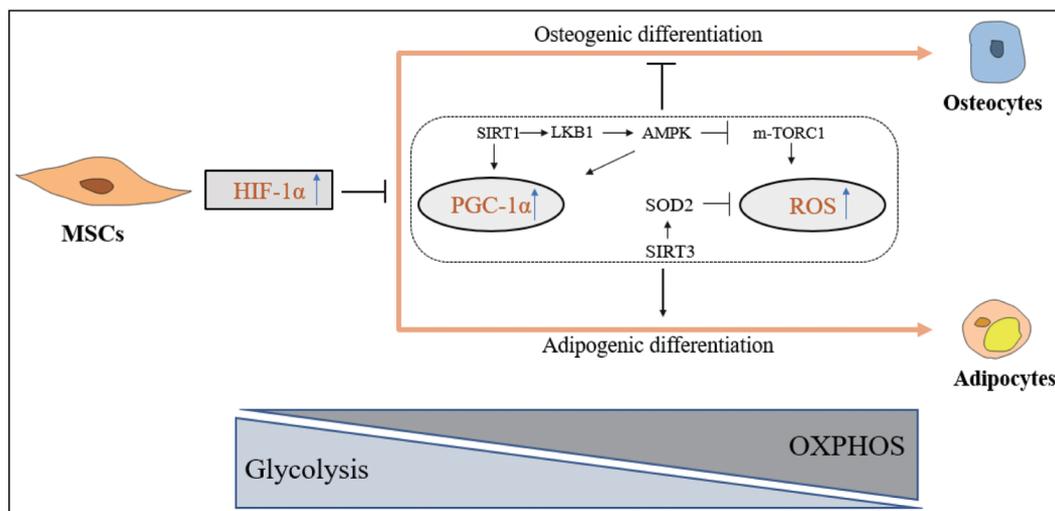
综上所述,改变能量代谢途径可影响 MSCs 分化命运,而通过调控能量代谢途径中的关键分子改变能量代谢,最后也能改变 MSCs 分化命运。与糖酵解相关的 HIF-1 α 、线粒体氧化代谢中的 PGC-1 α 与 ROS 是直接调控 MSCs 成骨分化和成脂分化命运的主要能量代谢分子。HIF-1 α 通过增强糖酵解途径从而抑制 MSCs 分化。PGC-1 α 的增加能促进 MSCs 成脂分化,抑制 MSCs 成骨分化。ROS 的增

加能增强 MSCs 成脂分化潜能,抑制 MSCs 成骨分化。

图 1 是能量代谢关键分子与 MSCs 分化命运之间的关系网络。MSCs 在分化过程中,糖酵解途径减弱,线粒体 OXPHOS 增强。HIF-1 α 在 MSCs 中高表达,促进糖酵解的发生。HIF-1 α 的增加会抑制线粒体 OXPHOS 的启动,从而抑制 MSCs 成骨分化与成脂分化。SIRT1 通过去乙酰化 LKB1,诱导 LKB1 的磷酸化, LKB1 又通过磷酸化 AMPK 激活 AMPK, AMPK 的激活可磷酸化 PGC-1 α , 同时 SIRT1 又可将磷酸化的 PGC-1 α 去乙酰化。因此, LKB1、AMPK 与 SIRT1 共同调控 PGC-1 α , PGC-1 α 的增加能促进 MSCs 成脂分化,抑制成骨分化。m-TORC1 能促进 ROS 的产生,最后促进 MSCs 成脂分化,抑制成骨分化。AMPK 能抑制 m-TORC1,对 ROS 水平进行调控。SIRT3 能促进 SOD2 的表达,抑制 ROS 累积。PGC-1 α 与 ROS 的增加对 MSCs 分化命运作用相同,均能抑制 MSCs 成骨分化,促进成脂分化。图中的关键分子并不完全独立,而是相互影响,彼此协同又彼此牵制,共同参与调控 MSCs 分化命运。

3 展望

间充质干细胞在临床上有着巨大治疗潜力,但 MSCs 有着维持干性、体内定向分化等难题,导致其临床应用受到限制。能量代谢在 MSCs 分化前后发生从糖酵解途径到 OXPHOS 的转变,提示能量



MSCs分化过程中糖酵解减弱, OXPHOS增强; HIF-1 α 的增加促进MSCs干性维持,抑制MSCs成骨分化和成脂分化; PGC-1 α 与ROS的增加会抑制MSCs成骨分化,促进MSCs成脂分化。

图1 能量代谢变化与MSCs分化命运关系图

代谢可作为调控命运分化的关键因素。尽管能量代谢途径变化在 MSCs 分化过程中无特异性, 但调控能量代谢中的关键分子, 可改变 MSCs 的分化命运。通过改变能量代谢对 MSCs 分化命运的调控, 可为提高 MSCs 的临床应用提供一个新角度。比如衰老、氧化应激或失重等情况引起的骨质疏松, 或许可以通过调控能量代谢来改变 MSCs 分化命运, 得到改善。本文提供的一些可能的能量代谢分子机制 (图 1), 可能为该方向研究提供一些帮助与建议。未来可就能量代谢对 MSCs 的分化影响进行深入探索, 以便进一步解释能量代谢在 MSCs 分化命运中发挥的作用及分子机制。

[参 考 文 献]

- [1] Dulak J, Szade K, Szade A, et al. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62: 329-37
- [2] Heo JS, Choi Y, Kim HS, et al. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int J Mol Med*, 2016, 37: 115-25
- [3] Zhang Y, Böse T, Unger RE, et al. Macrophage type modulates osteogenic differentiation of adipose tissue MSCs. *Cell Tissue Res*, 2017, 369: 273-86
- [4] Kovach TK, Dighe AS, Lobo PI, et al. Interactions between MSCs and immune cells: implications for bone healing. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 752510
- [5] Ma Y, Ma J, Zhao Y. Comparison of phenotypic markers and neural differentiation potential of human bone marrow stromal cells from the cranial bone and iliac crest. *J Cell Physiol*, 2019[Epub ahead of print]
- [6] Fujita Y, Kadota T, Araya J, et al. Clinical application of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle-based therapeutics for inflammatory lung diseases. *J Clin Med*, 2018, 7: 355
- [7] Bi S, Nie Q, Wang WQ, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells therapy for insulin resistance: a novel strategy in clinical implication. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13: 658-64
- [8] Kondoh H, Leonart ME, Nakashima Y, et al. A high glycolytic flux supports the proliferative potential of murine embryonic stem cells. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9: 293-9
- [9] Mandal S, Lindgren AG, Srivastava AS, et al. Mitochondrial function controls proliferation and early differentiation potential of embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2011, 29: 486-95
- [10] Hsu YC, Wu YT, Yu TH, et al. Mitochondria in mesenchymal stem cell biology and cell therapy: from cellular differentiation to mitochondrial transfer. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 52: 119-31
- [11] Chen CT, Shih YR, Kuo TK, et al. Coordinated changes of mitochondrial biogenesis and antioxidant enzymes during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2008, 26: 960-8
- [12] Varum S, Rodrigues AS, Moura MB, et al. Energy metabolism in human pluripotent stem cells and their differentiated counterparts. *PLoS One*, 2011, 6: e20914
- [13] Atashi F, Modarressi A, Pepper MS. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 1150-63
- [14] Fillmore N, Huqi A, Lopaschuk GD, et al. Effect of fatty acids on human bone marrow mesenchymal stem cell energy metabolism and survival. *PLoS One*, 2015, 10: e0120257
- [15] Shum LC, White NS, Mills BN, et al. Energy metabolism in mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation. *Stem Cells Dev*, 2015, 25: 114
- [16] Palomäki S, Pietilä M, Laitinen S, et al. HIF-1 α is upregulated in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2013, 31: 1902-9
- [17] Zhang Y, Marsboom G, Toth PT, et al. Mitochondrial respiration regulates adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *PLoS One*, 2013, 8: e77077
- [18] Huang T, Liu R, Guan M, et al. Aging reduces an ERR α -directed mitochondrial glutaminase expression suppressing glutamine anaplerosis and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2017, 35: 411-24
- [19] Hofmann AD, Beyer M, Krause-Buchholz U, et al. OXPHOS supercomplexes as a hallmark of the mitochondrial phenotype of adipogenic differentiated human MSCs. *PLoS One*, 2012, 7: e35160
- [20] Yuan X, Logan TM, Ma T. Metabolism in human mesenchymal stromal cells: a missing link between hMSC biomanufacturing and therapy? *Front Immunol*, 2019, 10: 977
- [21] Vaux EC, Metzén E, Yeates KM, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor is preserved in the absence of a functioning mitochondrial respiratory chain. *Blood*, 2001, 98: 296-302
- [22] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 5510-4
- [23] Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*, 2006, 3: 177-85
- [24] Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29: 222-30
- [25] Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27: 639-45
- [26] Tormos KV, Anso E, Hamanaka RB, et al. Mitochondrial complex III ROS regulate adipocyte differentiation. *Cell Metab*, 2011, 14: 537-44
- [27] Denu RA, Hematti P. Effects of oxidative stress on mesenchymal stem cell biology. *Oxid Med Cell Longev*,

- 2016, 2016: 2989076
- [28] Lin CH, Li NT, Cheng HS, et al. Oxidative stress induces imbalance of adipogenic/osteoblastic lineage commitment in mesenchymal stem cells through decreasing SIRT1 functions. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 786-96
- [29] Vazquez F, Lim JH, Puigserver P, et al. PGC1 α expression defines a subset of human melanoma tumors with increased mitochondrial capacity and resistance to oxidative stress. *Cancer Cell*, 2013, 23: 287-301
- [30] Alptekin A, Ye B, Ding HF. Transcriptional regulation of stem cell and cancer stem cell metabolism. *Curr Stem Cell Rep*, 2017, 3: 19-27
- [31] Huang PI, Chen YC, Chen LH, et al. PGC-1 α mediates differentiation of mesenchymal stem cells to brown adipose cells. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18: 966-80
- [32] Li Q, Gao Z, Chen Y, et al. The role of mitochondria in osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Protein Cell*, 2017, 8: 439-45
- [33] Huang PI, Chou YC, Chang YL, et al. Enhanced differentiation of three-gene-reprogrammed induced pluripotent stem cells into adipocytes via adenoviral-mediated PGC-1 α overexpression. *Int J Mol Sci*, 2011, 12: 7554-68
- [34] Yu B, Huo L, Liu Y, et al. PGC-1 α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ. *Cell Stem Cell*, 2018, 23: 193-209
- [35] Sánchez-de-Diego C, Artigas N, Pimenta-Lopes C, et al. Glucose restriction promotes osteocyte specification by activating a PGC-1 α -dependent transcriptional program. *iScience*, 2019, 15: 79-94
- [36] Colaianni G, Lippo L, Sanesi L, et al. Deletion of the transcription factor PGC-1 α in mice negatively regulates bone mass. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103: 638-52
- [37] Chen Y, Zhang J, Lin Y, et al. Tumour suppressor SIRT3 deacetylates and activates manganese superoxide dismutase to scavenge ROS. *EMBO Rep*, 2011, 12: 534-41
- [38] Gao J, Feng Z, Wang X, et al. SIRT3/SOD2 maintains osteoblast differentiation and bone formation by regulating mitochondrial stress. *Cell Death Differ*, 2018, 25: 229-40
- [39] Katwal G, Baral D, Fan X, et al. SIRT3 a major player in attenuation of hepatic ischemia-reperfusion injury by reducing ROS via its downstream mediators: SOD2, CYP-D, and HIF-1 α . *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2976957
- [40] Qiu X, Brown K, Hirschey MD, et al. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab*, 2010, 12: 662-7
- [41] Denu RA. SIRT3 enhances mesenchymal stem cell longevity and differentiation. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5841716
- [42] Nakada D, Saunders TL, Morrison SJ. Lkb1 regulates cell cycle and energy metabolism in haematopoietic stem cells. *Nature*, 2010, 468: 653-8
- [43] Kim EK, Lim S, Park JM, et al. Human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by AMP-activated protein kinase. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 1680-7
- [44] Lee WJ, Kim M, Park HS, et al. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 340: 291-5
- [45] Chen H, Liu X, Chen H, et al. Role of SIRT1 and AMPK in mesenchymal stem cells differentiation. *Ageing Res Rev*, 2014, 13: 55-64
- [46] Vassilopoulos A, Fritz KS, Petersen DR, et al. The human sirtuin family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics*, 2011, 5: 485-96
- [47] Zhou Y, Song T, Peng J, et al. SIRT1 suppresses adipogenesis by activating Wnt/ β -catenin signaling *in vivo* and *in vitro*. *Oncotarget*, 2016, 7: 77707-20
- [48] Bäckesjö CM, Li Y, Lindgren U, et al. Activation of Sirt1 decreases adipocyte formation during osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs*, 2009, 189: 93-7
- [49] Olmos Y, Sánchez-Gómez FJ, Wild B, et al. Sirt1 regulation of antioxidant genes is dependent on the formation of a FoxO3a/PGC-1 α complex. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19: 1507-21
- [50] Tang BL. Sirt1 and the mitochondria. *Mol Cells*, 2016, 39: 87-95
- [51] St-Pierre J, Drori S, Uldry M, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*, 2006, 127: 397-408
- [52] Chen X, Yan J, He F, et al. Mechanical stretch induces antioxidant responses and osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells through activation of the AMPK-SIRT1 signaling pathway. *Free Radic Biol Med*, 2018, 126: 187-201