

Menin在骨代谢及相关疾病中的作用研究进展

陈楠, 高海宁*, 张双星, 尤向杰

(沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110115)

摘要: 骨代谢是一个动态平衡的过程, 由成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收相互调控。当破骨细胞活性增强导致骨吸收超过骨形成时, 会导致骨质疏松、骨肿瘤等疾病, 严重影响人的身体健康和生活质量。因此, 深入探究骨代谢平衡失调的机制, 并寻找有效的防治靶点备受关注。近期研究发现, 多发性内分泌腺瘤病1型 (multiple endocrine neoplasia type 1, *MEN1*) 基因编码产物Menin在骨代谢中发挥重要调控作用: 成骨细胞中Menin缺失可影响骨量, 导致骨质流失, 表明其在骨组织稳态中发挥重要作用。此外, 运动作为改善骨代谢的有效方式, 其潜在机制可能与Menin的功能密切相关。因此, 本文将围绕Menin的分子结构及生物学功能, 系统总结其在骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞等骨相关细胞中的作用机制, 进一步探讨其在骨质疏松、骨肿瘤等疾病中的功能表现, 及其在运动调控骨代谢中的潜在作用; 并在此基础上, 归纳其潜在干预靶点, 为骨代谢相关疾病的防治提供理论依据。

关键词: Menin; 骨代谢; 骨质疏松; 骨肿瘤; 运动

中图分类号: Q756; R681 **文献标识码:** A

Research progress on the role of Menin in bone metabolism and related diseases

CHEN Nan, GAO Hai-Ning*, ZHANG Shuang-Xing, YOU Xiang-Jie

(College of Sport and Health, Shenyang Sports University, Shenyang 110115, China)

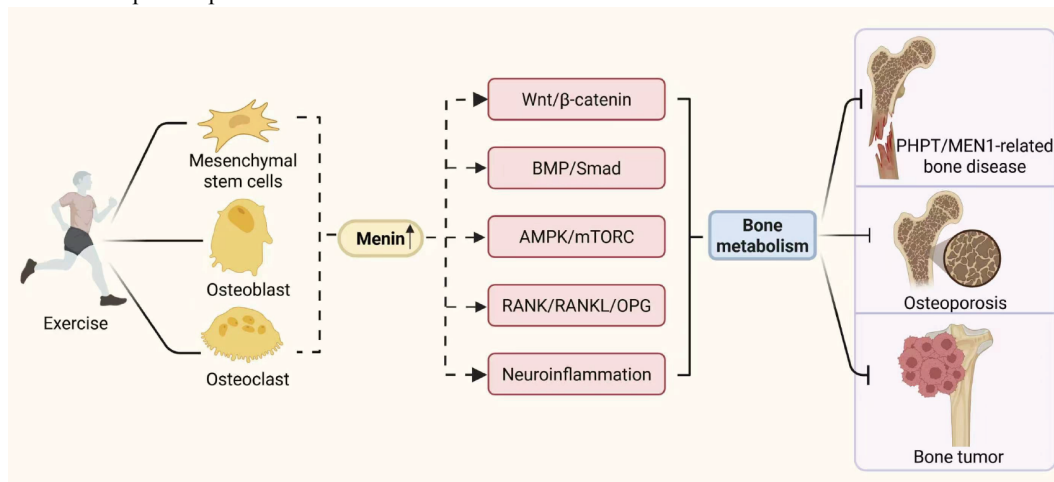
Abstract: Bone metabolism is a dynamically balanced process regulated by osteoblast-mediated bone formation and osteoclast-mediated bone resorption. Dysregulation of this balance leads to various bone disorders, including osteoporosis and bone tumors. Menin, the protein product encoded by the multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) gene, has emerged as a critical regulator of bone metabolism. This review aims to comprehensively summarize the molecular structure and biological functions of Menin, systematically analyze its regulatory roles in bone cells and diseases, and explore its potential role in exercise-mediated bone metabolism. Structurally, Menin is a ~67 kDa nuclear protein containing multiple functional domains, including nuclear localization signals and interaction sites for transcription factors such as JunD, Smad3, and NF- κ B. Functionally, Menin participates in transcriptional regulation, DNA damage repair, and cell cycle control. In mesenchymal stem cells, Menin promotes osteogenic lineage specification through BMP-2/Smad1/5 and Runx2 signaling pathways during early differentiation, while inhibiting late-stage osteogenic gene expression via TGF- β /Smad3 signaling to maintain osteoblast homeostasis. Notably, Menin exhibits stage-specific bidirectional regulatory effects: its deletion in osteoblast precursors stimulates osteoclastogenesis and bone resorption, whereas its deletion in mature osteoblasts impairs osteogenic capacity. Additionally, Menin indirectly modulates osteoclast activity through the RANKL/OPG axis and non-RANKL-dependent mechanisms involving the CXCL10 pathway. In bone-related diseases, Menin dysfunction is closely associated with *MEN1*-related bone complications, osteoporosis, and bone tumors. In *MEN1* syndrome, both PTH-dependent and PTH-independent mechanisms contribute to bone loss, with circulating miRNAs emerging as potential biomarkers for early screening. In osteoporosis, *Men1* deletion in osteoblasts induces cellular senescence via the inhibition of AMPK/mTORC1 pathway and promotes bone resorption through RANKL upregulation. In bone tumors, Menin regulates serine biosynthetic pathway and oncogene expression through the Menin-KMT2A/KMT2B complex, rendering a promising

收稿日期: 2025-08-16; 修回日期: 2025-10-13

基金项目: 辽宁省教育厅2023年基本科研项目(JYTMS20231332); 辽宁省教育厅2025年基本科研项目(LJ212510176006)

*通信作者: E-mail: 45208373@qq.com

therapeutic target. Furthermore, emerging evidence suggests that Menin may mediate the regulation of exercise on bone metabolism through Wnt/ β -catenin, BMP, AMPK/mTORC1, and RANKL/OPG signaling pathways, as well as the hypothalamus-bone axis. However, direct evidence in mammalian models remains limited. Future research should focus on elucidating the role of Menin in mechanotransduction, developing cell-specific *Men1* knockout animal models coupled with mechanical loading interventions, and exploring Menin-targeted therapeutic strategies for bone metabolic diseases. This review provides a theoretical foundation for understanding the multifaceted roles of Menin in bone metabolism and offers new perspectives for the precise prevention and treatment of bone-related disorders.



Key words: Menin; bone metabolism; osteoporosis; bone tumors; exercise

骨骼通过持续的骨重塑维持结构和功能完整性,这个过程主要由成骨细胞(osteoblast, OB)介导的骨形成和破骨细胞(osteoclast, OC)介导的骨吸收相互配合完成,二者通过细胞间信号实现功能耦合,其失调会造成骨密度异常及相关疾病^[1]。近年来,多发性内分泌腺瘤病1型(multiple endocrine neoplasia type 1, *MEN1*)基因编码产物Menin被证实是调控这一过程的关键分子,在骨代谢中发挥重要作用。

*MEN1*基因于1997年被鉴定,包含10个外显子,编码一个由610个氨基酸组成的蛋白质,即Menin^[2]。Menin最初在癌症领域备受关注,其失活突变会引发内分泌肿瘤^[3,4],并促进乳腺癌、肺癌和急性髓系白血病等癌症发生发展^[5-7],但随后的研究揭示了其在骨组织中的重要功能。2001年,Crabtree等^[8]发现,小鼠*Men1*基因完全缺失(*Men1*^{-/-})会导致胚胎死亡,并且部分胚胎出现颅面部骨骼发育缺陷等表型。由于颅骨主要是通过膜内成骨的方式形成,因此推测Menin与骨代谢相关。2003年,Sowa等^[9]进一步揭示了Menin在多能间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)向成骨细胞谱系分化中的作用及潜在机制,通过使用反义寡核苷酸(AS-oligo)抑制Menin表达,在不同细胞模型中探究了Menin对骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2,

BMP-2)诱导的细胞分化的调控作用,证明Menin可正向调节MSCs向成骨细胞谱系分化。此外,在表达配对盒基因3(paired box gene 3, *Pax3*)或无翅型MMTV整合位点家族成员1(wingless-type MMTV integration site family, member 1, *Wnt1*)的神经嵴细胞(产生多种细胞系)中特异性敲除*Men1*,会导致小鼠围产期死亡,出现腭裂和颅骨缺陷等表型;而在表达*Pax3*的体节前体细胞中敲除*Men1*,则会导致小鼠出现肋骨形态异常的表型^[10]。因此,Menin可显著影响骨骼发育^[11-13],是调控骨发育的重要因子。同时,Menin通过与多种蛋白质相互作用,在转录调控、基因组稳定维持以及细胞周期调控等方面起关键作用^[14],这些基础生物学功能为其在骨组织中的调控作用奠定了分子基础。

骨骼作为力学敏感器官,能够感知并响应机械负荷,将力学刺激转化为生化信号以调节骨重塑过程。运动作为重要的力学刺激来源,是改善骨相关疾病的有效手段,可促进骨代谢、提高骨生物力学性能、增加骨密度^[15]。鉴于Menin在骨代谢调控中的核心地位,其可能是运动介导骨代谢改善的关键分子,参与运动对骨组织的保护作用。因此,本文将系统梳理Menin的结构与功能特点、在骨代谢中的多重作用机制、在骨相关疾病中的调控作用,以及在运

动调控骨代谢中的潜在机制,以期为骨相关疾病的防治提供理论参考和新的思路。

1 Menin概述

1.1 Menin的分子结构

Menin是由位于人类染色体11q13区的*MEN1*基因编码的一种核蛋白,相对分子质量约为67 kDa^[2]。Menin主要分布在细胞核内,在细胞质和端粒附近也有少量分布。研究表明,Menin蛋白包含五个功能结构域:三个JunD[激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)转录因子家族成员]结构域、一个核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)结构域以及一个Smad3(Smad蛋白家族成员)结构域;其C末端含有三个核定位信号(nuclear localization signal, NLS),能够促使Menin在核质之间穿梭,并且可以直接结合DNA双链,从而发挥调控作用^[16,17]。Menin的分子结构使其可通过与多种调控因子相互作用,进而参与一系列生物学过程^[18]。

1.2 Menin的生物学功能

1.2.1 转录调节

Menin可在细胞核中与多种转录因子相互作用,在转录激活过程中起重要作用。其中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路可调节细胞生长、增殖和分化等过程,参与介导组织与器官的正常生长和发育(胚胎发育、骨骼等器官形成)^[19],是Menin发挥作用的重要途径。TGF- β 信号通路可通过磷酸化激活Smad3蛋白,使Smad3与Smad4结合形成Smad3/Smad4复合物,进而转入细胞核,启动下游基因的转录。Menin失活通过抑制Smad3/4在特定转录调控位点与DNA结合,从而抑制TGF- β 和Smad3诱导的转录激活,拮抗TGF- β 介导的细胞生长抑制^[20]。这一结果表明,Menin在TGF- β /Smad通路中发挥关键调控作用,能够增强下游基因的转录,对于调节细胞增殖与维持正常生理功能具有重要意义。

在转录抑制方面,Menin可与NF- κ B家族多个成员(p50、p52和p65)相互作用,以剂量依赖的方式抑制p65介导的报告基因的转录激活,并可抑制佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)或肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)诱导的NF- κ B激活^[18,21]。JunD是AP-1转录复合物家族的转录因子,而Menin可通过

其C端区域与JunD的N端转录激活结构域结合,随后利用中央的Sin3相互作用结构域(Sin3 interaction domain, SID)与哺乳动物Sin3同源蛋白A(mammalian Sin3 A, mSin3 A)的配对两亲性螺旋2(paired amphipathic helix 2, PAH2)结构域结合,招募组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)形成复合物,从而抑制JunD的转录活性。值得注意的是,游离状态的JunD促进细胞增殖,而与Menin结合后形成的复合物则转变为增殖抑制因子。当*MEN1*突变导致结合受阻时,JunD则保持游离状态,促进细胞增殖,导致肿瘤发生发展^[22,23]。这表明JunD与Menin的相互作用对于维持正常的转录抑制至关重要^[24](图1)。综上,Menin通过与多种因子相互作用,参与转录激活与抑制,这也是其调控骨组织细胞分化与功能的重要机制。

1.2.2 DNA稳定和修复

Menin在维持基因组稳定和调控DNA损伤修复中发挥关键作用。一方面,Menin与DNA修复蛋白相互作用,参与DNA修复过程。Menin缺失可使小鼠胚胎成纤维细胞对DNA损伤更敏感,研究发现Menin可能通过范可尼贫血互补群D2蛋白(fanconi anemia complementation group D2, FANCD2)介导的修复途径来维持基因组完整并促进DNA损伤修复^[25]。此外,Menin的N端结构域同复制蛋白A2(replication protein A2, RPA2; DNA复制、重组和修复的核心蛋白)相互作用,影响DNA复制和修复过程^[26]。而抑制Menin与HDAC协同作用,能显著诱导DNA双链断裂,表现为磷酸化组蛋白H2A.X(phosphorylated histone H2A.X, γ H2A.X; 细胞DNA损伤的分子标志物)增加,同时显著下调同源重组修复途径的核心蛋白Rad51^[27],诱导DNA损伤并破坏其修复能力。研究发现,在高同型半胱氨酸硫内酯(homocysteine-thiolactone, HTL)诱导的神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)中,Menin低表达会进一步抑制组蛋白H3第4位赖氨酸三甲基化(trimethylation of histone H3 at lysine 4, H3K4me3),而H3K4me3可调控共济失调毛细血管扩张突变基因Rad3相关蛋白(ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein, ATR)-检查点激酶1(checkpoint kinase 1, CHK1)-核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)这一DNA损伤修复通路相关基因的表达,表明Menin可通过表观遗传调控参与DNA损伤修复^[28]。另一方

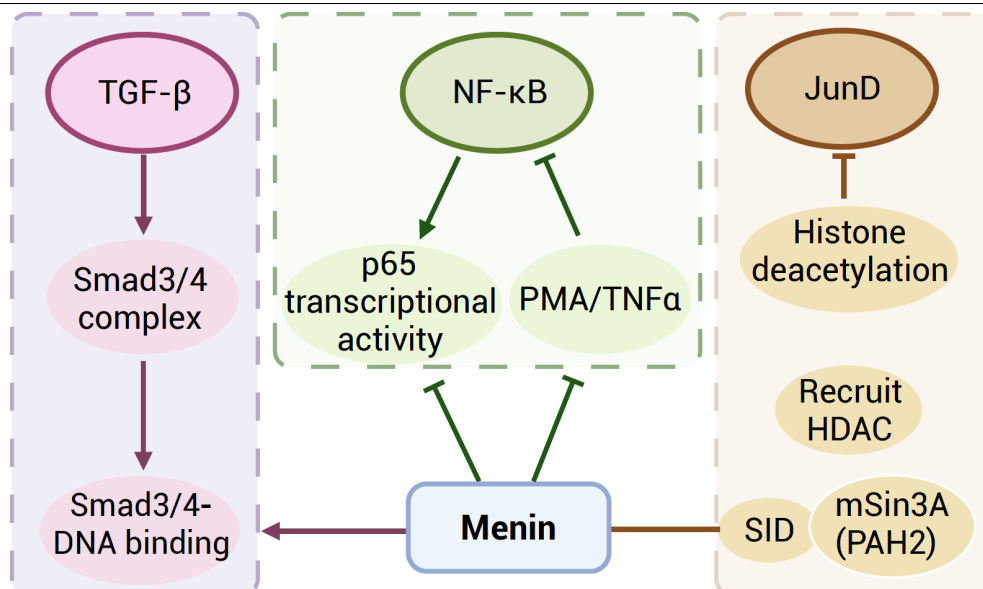


图1 Menin的转录调控作用

(1) TGF- β 信号通路可通过磷酸化激活Smad3蛋白,使Smad3与Smad4结合形成Smad3/Smad4复合物,进而转入细胞核,启动下游基因的转录。而Menin失活会明显抑制Smad3/4在特定转录调控位点与DNA的结合,从而抑制TGF- β 和Smad3诱导的转录激活。(2) Menin可以抑制p65介导的报告基因的转录激活,并可抑制PMA或TNF α 诱导的NF- κ B激活。(3) Menin可以通过其SID结构域与mSin3A的PAH2结构域结合,招募HDAC复合物形成转录抑制复合体,从而抑制JunD的转录调控作用。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β);核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B); p65(NF- κ B核心亚基之一);佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA);肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α);Sin3相互作用结构域(Sin3 interaction domain, SID);哺乳动物Sin3同源蛋白A(mammalian Sin3A, mSin3A);配对两性螺旋2(paired amphipathic helix 2, PAH2);组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)。该图使用BioRender.com绘制。

Figure 1 Transcriptional regulatory role of Menin

(1) The TGF- β signaling pathway can activate Smad3 protein through phosphorylation, enabling Smad3 to bind to Smad4 and form a Smad3/Smad4 complex. This complex then translocates into the nucleus and initiates the transcription of downstream genes. However, Menin inactivation significantly inhibits the binding of Smad3/4 to DNA at specific transcriptional regulatory loci, thereby suppressing the transcriptional activity induced by TGF- β and Smad3. (2) Menin can inhibit the p65-mediated transcriptional activation of reporter genes at NF- κ B binding sites, and also suppress the activation of NF- κ B induced by PMA or TNF α . (3) Through its SID domain, Menin can bind to the PAH2 domain of mSin3A, recruit HDAC complex to form a transcriptionally repressive complex, and thus inhibit the transcriptional regulatory effect of JunD. Transforming growth factor- β (TGF- β); Nuclear factor kappa-B (NF- κ B); p65 subunit of nuclear factor kappa-B (p65); Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA); Tumor necrosis factor α (TNF α); Sin3 interaction domain (SID); Mammalian Sin3 homolog A (mSin3A); Paired amphipathic helix 2 (PAH2); Histone deacetylase (HDAC). This figure is created with BioRender.com.

面, Menin缺失会影响细胞周期检查点的激活。研究表明, *Men1*缺失可使果蝇和小鼠细胞中DNA损伤诱导的S期检查点出现异常,揭示了Menin在调控细胞周期和维持基因组稳定中的重要性。研究发现, 叉头盒N3(forkhead box N3, FOXN3/CHES1)可与Menin相互作用, 过表达FOXN3可有效减轻辐射造成的*Men1*突变果蝇细胞周期停滞, 并改善其存活率: Menin通过其C末端与FOXN3结合, 从而激活与DNA损伤有关的S期检查点, 而FOXN3作为转录抑制复合体的一部分, 通过与mSin3a以及HDAC1/2等蛋白的相互作用, 共同参与DNA损伤调控^[29]。而

同时抑制Menin和HDAC可强烈抑制关键DNA损伤检查点激酶CHK1/2磷酸化, 但诱导其上游共济失调毛细血管扩张突变(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)、ATR的磷酸化激活(这可能是对下游检查点失效的反馈)^[27]。临床研究进一步证实Menin在维持基因组稳定中起关键作用。有研究对13名*MEN1*突变患者的胰腺病变进行全基因组杂合性缺失检测, 发现存在多种等位基因缺失, 这表明*MEN1*突变胰腺肿瘤具有染色体不稳定的特征, 无法维持DNA的完整性^[30]。以上病理特征与Menin功能缺失的细胞模型高度一致。骨骼作为机械应力主要承受器

官,其成骨细胞易因机械负荷、氧化应激等因素出现DNA损伤,而Menin通过维持基因组稳定与调控DNA损伤修复,维持成骨细胞活性避免骨代谢失衡,对缓解老年骨质疏松中的骨细胞衰老与DNA损伤累积至关重要,但具体的调控机制还需进一步研究。尽管已有研究证实Menin与多种修复蛋白以及转录因子相互作用,但这些作用在不同生理或病理条件下的生物学意义尚未明确;而且现有临床研究样本数量有限,后续可重点研究Menin在不同人群以及骨疾病中的作用差异。

1.2.3 细胞增殖

Menin通过调控细胞周期进程以及与DNA的结合来调控细胞增殖。Menin在不同细胞周期阶段的表达水平会发生波动,而这种波动与细胞周期蛋白的表达模式相似^[31]。研究显示,在处于G₀/G₁期静止状态下的细胞中,Menin大多位于细胞核且表达水平较高;当细胞进入G₁期后,Menin的表达暂时下降,促进细胞向S期过渡,同时Menin向细胞质转移,确保周期正常进行;进入G₂/M期后,Menin再次富集于细胞核,且G₂/M期细胞比例增加,提示Menin通过激活DNA损伤检查点促进周期停滞,进而阻止异常细胞分裂^[32]。而Menin突变体在促进G₂/M期细胞数量增加方面能力明显不足,表明其细胞周期调控功能异常^[32]。这可能是由于Menin突变体的DNA结合能力或信号转导异常,从而诱导细胞异常增殖甚至形成肿瘤,表明Menin与DNA的相互作用对于Menin抑制细胞增殖至关重要。Menin能够与多种DNA结构结合,包括常规双链、Y型结构、分支结构以及四路交叉结构^[33]。这一过程依赖于Menin多个核定位信号(NLSs)中的正电荷残基。Menin通过其NLS结构域与DNA结合,抑制胰岛素样生长因子结合蛋白-2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP-2)表达,促进促凋亡因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶8(cysteine aspartate protease 8, Caspase 8)表达,增强细胞凋亡信号转导,抑制细胞增殖。当NLSs缺失或突变时,Menin会失去与DNA结合的能力,从而无法抑制细胞增殖,表明NLSs结构对于Menin调控细胞增殖至关重要^[16]。此外,Menin还通过与Smad3/4等转录因子的相互作用来调节细胞增殖。采用反义RNA技术下调Menin表达水平后,Smad3/4在特定转录调控位点与DNA的结合能力下降,造成TGF- β 转录活性降低,从而拮抗其介导的细

胞增殖抑制效应,诱导肿瘤发生^[20,34]。综上,Menin通过在细胞周期各个阶段的动态表达、与DNA的特异性结合、对关键靶基因的调控以及与转录因子的相互作用,实现对细胞增殖的多层次调控,其结构完整性和核定位特性是抑制细胞异常增殖和维持组织稳态的重要因素(图2)。

此外,Menin还与关键信号分子相互作用调控细胞增殖。Menin通过抑制促增殖因子IQ结构域GTP酶激活蛋白1(IQ domain GTPase-activating protein 1, IQGAP1)的表达,抑制胃癌细胞增殖,同时伴随磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和NF- κ B表达降低^[35],但其详细机制需进一步探究。在成熟 β 细胞中,Menin作为TEA结构域转录因子1(TEA domain transcription factor 1, TEAD1)的共抑制因子,通过竞争性结合TEAD1的C端结构域,抑制WNT受体卷曲蛋白7(frizzled-7, FZD7)等促增殖基因的表达,进而抑制 β 细胞增殖^[36]。因此,Menin结构完整与功能正常是抑制细胞异常增殖、维持细胞稳态的关键,为肿瘤等疾病的机制研究和靶向干预提供了重要线索;同时,Menin可通过维持骨相关细胞数量与功能平衡,避免因细胞过度增殖或凋亡导致骨代谢失衡。

综上,Menin的上述三大核心功能并非孤立存在,而是通过与骨代谢关键信号通路及转录因子交互作用,调控骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞的分化、增殖等功能,为阐明其在骨组织中的作用提供了分子机制支撑。下文将系统梳理Menin在骨组织中的作用。

2 Menin在骨组织中的作用

2.1 骨髓间充质干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种最初在骨髓中发现的非造血干细胞,具备多向分化潜能,在一定条件下可以分化为脂肪细胞、OB等多种间充质组织成熟细胞,在维持骨组织稳态和修复方面意义重大^[37]。研究发现,体内条件性敲除MSCs *Men1*基因的小鼠,其骨密度显著下降,骨小梁结构异常,OB数量和骨形成速率不变,但OC数量和活性及核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) mRNA水平显著增加,骨吸收增强^[38]。Menin通过对转录、细胞增殖等的调控,在MSCs的分化和矿化中起重要作用。

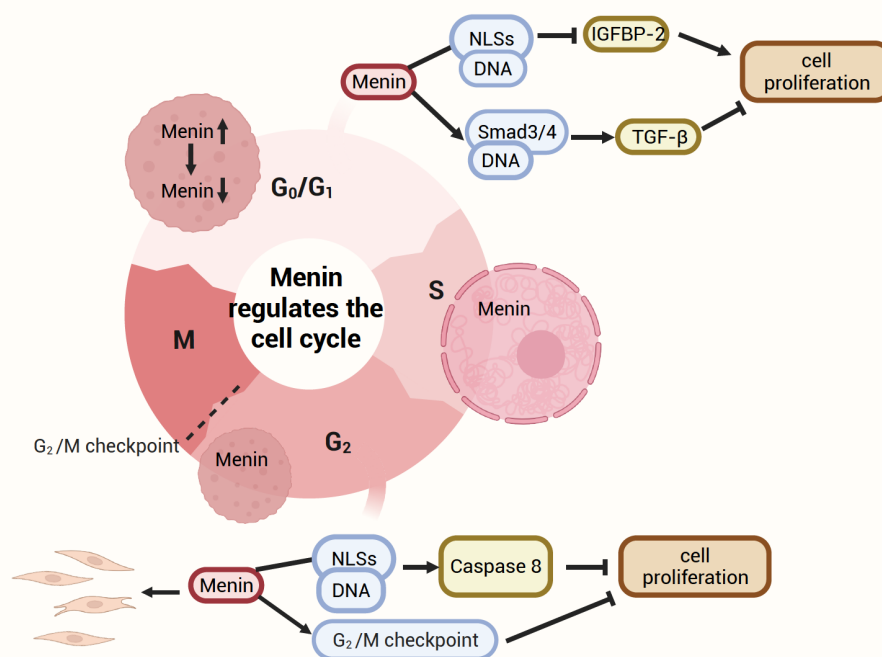


图2 Menin调控细胞增殖

(1) Menin在G₀/G₁期大多存在于细胞核中且表达水平较高,进入G₁期后Menin的表达暂时下降,促进细胞向S期过渡,同时Menin向细胞质转移;进入G₂/M期后Menin再次富集于细胞核,G₂/M期的细胞比例增加,提示Menin通过激活DNA损伤检查点促进周期停滞。(2)在G₀/G₁期, Menin通过其NLS结构域与DNA结合,通过抑制IGFBP-2的表达抑制细胞增殖;还可通过促进Smad3/4与DNA的结合促进TGF-β转录激活,抑制细胞增殖。(3)在G₂向M期过渡时, Menin通过其NLS结构域与DNA结合,促进Caspase 8表达,抑制细胞增殖。胰岛素样生长因子结合蛋白-2(insulin-like growth factor-binding protein 2,IGFBP-2);半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶8(cysteine aspartate protease 8,Caspase 8);转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β);核定位信号(nuclear localization signal,NLS)。该图使用BioRender.com绘制。

Figure 2 Menin regulates cell proliferation

(1) Menin is mostly localized in the nucleus with a relatively high expression level during the G₀/G₁ phase. At the G₁ phase, the expression of Menin temporarily decreases, which promotes cell transition to the S phase; meanwhile, Menin translocates to the cytoplasm. At the G₂/M phase, Menin is re-enriched in the nucleus, accompanied by an increased proportion of cells arrested in the G₂/M phase. These findings suggest that Menin induces cell cycle arrest by activating the DNA damage checkpoint. (2) At the G₀/G₁ phase, Menin binds to DNA via its NLS domain, which can inhibit IGFBP-2 and thereby suppress cell proliferation. In addition, Menin promotes the binding of Smad3/4 to DNA, enhances TGF-β-mediated transcription, and further inhibits cell proliferation. (3) During the G₂-to-M phase transition, Menin binds to DNA through its NLS domain to promote the expression of Caspase 8, which in turn inhibits cell proliferation. Abbreviations: insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2); cysteine aspartate protease 8 (Caspase 8); transforming growth factor-β (TGF-β); nuclear localization signal (NLS). This figure is created with BioRender.com.

Menin精确调控MSCs的分化走向与增殖,其功能从早期的“促进分化”逐渐转变为后期的“抑制过度成熟”,这一过程涉及多种信号通路及转录复合物的调控。在MSCs向OB分化初期, Menin通过正向调控BMP-2/Smad1/5信号通路促进成骨分化。在以骨髓细胞系ST2为代表的MSCs中,降低Menin表达会抑制BMP-2诱导的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性以及骨钙素(osteocalcin, OCN)和Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2,

Runx2)的mRNA表达。进一步研究发现, Menin可与Smad1/5发生免疫共沉淀, Menin缺乏会抑制BMP-2诱导的Smad1/5转录激活,但在更成熟的MC3T3-E1细胞中却未观察到类似现象^[9]。Menin还与Runx2发生免疫共沉淀,而Runx2是BMP-2和TGF-β的靶点,在调控骨基质蛋白(I型胶原(collagen type I, COL1)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、OCN等)中起关键作用。通过反义转染降低Menin表达可抑制Runx2的转录活性,并仅在ST2细胞中减弱Runx2激

活ALP的能力^[13]。在分化早期的MSCs(10T1/2细胞)中, Menin表达水平随COL1和OPN升高而升高, 随OCN表达水平升高而降低, 表明Menin主要驱动成骨谱系的早期分化^[9]。上述研究表明, Menin是驱动MSCs向成骨细胞谱系分化的关键因子, 其功能高度依赖于细胞所处的分化阶段。

在MSCs向OB分化成熟的过程中, Menin的功能发生转变, 主要通过TGF- β /Smad3信号通路抑制后期分化与成熟, 以维持OB功能稳态。当10T1/2细胞分化为OB后, Menin失活并不影响BMP-2诱导的成骨分化标志物表达, 表明在成骨细胞系中Menin对BMP-2信号通路无明显影响^[9]。在成熟的MC3T3-E1细胞中, Menin失活则导致ALP活性、矿化能力及COL1表达显著增强, 提示Menin在此阶段负向调控成骨分化进程^[9]。免疫共沉淀实验显示, Menin仅与未定向MSCs中的Runx2结合, 而在分化成熟的OB中, 其转而与Smad3结合, 进而抑制Runx2介导的晚期成骨基因表达^[13]。即Menin和Smad3的相互作用可负调控成骨细胞谱系定向后的BMP-Runx2信号, 有效抑制BMP-2诱导的Smad1/5和Runx2转录活性, 从而抑制OB终末分化。另一方面, 当TGF- β 1被激活时, Menin可增强Smad3的转录活性, 进一步抑制MSCs向肌源性分化, 从而维持成骨分化的主导地位^[39]。综上所述, Menin是MSCs向OB分化过程中的重要调控因子, Menin之所以能够在不同阶段发挥相反作用, 即在早期分化阶段通过与BMP-2/Smad1/5和Runx2相互作用来促进成骨分化, 而在晚期分化阶段通过TGF- β 1/Smad3通路发挥抑制作用, 这可能与特定的辅助蛋白有关, 这些蛋白可能只在MSCs中存在, 从而导致Menin-Smad1/5相互作用在不同细胞中发挥不同作用; 此外, Menin主要在细胞核内发挥作用, 可能通过影响转录共激活因子或共抑制因子的招募, 来调节分化相关基因的表达, 实现对目标基因的差异化调控。这种时间依赖性和双重性调控机制使Menin能够维持骨骼发育与稳态的动态平衡。同时最新研究表明, Menin与多梳抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的核心组分Zeste 12同源抑制因子(suppressor of zeste 12 protein homolog, SUZ12)协同作用, 通过维持发育基因启动子区激活标记H3K4me3与抑制标记组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(tri-methylation of histone H3 at lysine 27, H3K27me3)的二价染色质

修饰平衡, 限制神经外胚层分化速率。Menin缺失会破坏这一平衡, 导致H3K4me3在发育基因上异常沉积, 同时PRC2表达下调, H3K27me3介导的转录抑制减弱, 最终加速分化进程^[40]。鉴于MSCs向OB的分化同样是一个受到精密时序调控的过程, 且Menin在该过程中展现出早期促进、晚期抑制的双相调控作用, 推测其上游可能存在于一个由Menin主导的、通过调控二价染色质修饰状态来精确控制分化“时间窗口”的表观遗传机制。

此外, Menin缺失还会影响MSCs的矿化能力。为更好地模拟生理性骨微环境, 有团队采用仿生三维致密胶原凝胶作为体外模型, 探讨在MSCs水平条件性敲除*Men1*基因对颅骨OB矿化能力的影响。研究发现, *Prx1-Cre; Men1^{fl/fl}*和*Men1^{fl/fl}*两组细胞活力和增殖能力相似, 早期分化标志物*Runx2*表达亦无显著差异, 但敲除组中与矿化相关的基因(I型胶原 α 1链(collagen type I alpha 1 chain, *Colla1*)、*Alp*和分泌型磷蛋白1(secreted phosphoprotein 1, *Spp1*)等)表达显著降低, 且基质矿化程度更低、磷酸钙颗粒更小, 表明OB矿化能力受损^[41]。这证实Menin不仅调控MSCs的分化方向, 还影响其功能成熟。

2.2 成骨细胞

2.2.1 Menin在成骨细胞中的调控作用

Menin是OB分化的重要调控因子, 对骨量维持有重要作用^[10,42]。在骨骼发育过程中, *Men1*敲除纯合子胎儿发育迟缓, 并表现出神经管缺陷和颅面缺陷^[8,43], 胚胎期骨骼中永久性敲除*Men1*也会显著降低骨量^[42,44]。由此推测, Menin可将多种信号分子整合到统一的调控网络中, 从而实现OB的精准调控。

2.2.2 Menin在成骨细胞不同分化阶段中的作用

(1) Menin在成骨前体细胞中的作用

Menin在OB的早期阶段对骨量的维持具有关键意义。在成骨细胞谱系早期(涵盖成骨前体细胞阶段)敲除Menin的研究显示, *Men1^{Runx2Cre}*、*Men1^{OsxCre}*小鼠的骨量显著降低, 表现为骨小梁数量减少和分离度增加, 这种效应会随年龄的增长而持续存在, 但小鼠成骨标志基因(*Alpl*、*Runx2*等)mRNA表达及年轻/中年小鼠骨形成率未发生明显变化, 而OC数量和表面积显著增加, I型胶原C端交联末端肽(C-telopeptide of type I collagen, CTX)水平也升高, 骨吸收活性增强。这表明在成骨细胞谱系中敲除Menin主要通过促进骨吸收而不是抑制骨形成来影

响骨量。体外实验进一步证实, MSCs及原代OB中敲除Menin后,成骨分化能力以及BMP-2/TGF β 信号通路活性均未发生显著变化^[44]。这提示在年轻个体中, Menin可能并非成骨前体细胞分化及骨形成启动的必需调控因子,但需要注意的是,老年小鼠中Menin缺失会导致骨形成率下降,推测Menin对成骨前体细胞的调控可能具有年龄依赖性。此外,早期采用反义寡核苷酸技术研究发现,在C2C12和MC3T3-E1细胞中抑制Menin表达后,虽然 β -catenin总量没有变化,但其转录活性显著降低,并抑制了BMP-2和 β -catenin协同诱导的Runx2和ALP表达,提示Menin与 β -catenin的相互作用可能对成骨分化具有调控作用^[11]。鉴于上述研究在方法学和实验条件上存在差异, Menin在成骨前体细胞中的确切作用机制仍需进一步探究。

研究也表明, Menin可通过调控miRNA表达影响成骨前体细胞的分化进程。在人脂肪来源间充质干细胞(hADSCs)成骨分化模型中, miR-26a可靶向抑制Smad1表达,负向调控成骨分化^[45]。Menin可直接结合miR-26a启动子区域并正向调控其转录^[46]。当采用siRNA沉默Menin表达时, miR-26a水平下降,导致其靶标Smad1蛋白表达上调,进而促进成骨分化标志物表达,增强成骨细胞分化^[46]。值得注意的是,该研究中Menin对miR-26a的调控并不影响成骨核心转录因子Runx2的表达。这可能与实验所采用的诱导体系有关:该研究使用地塞米松诱导hADSCs成骨分化,而非经典的BMP-2诱导体系,后者通常通过激活Runx2通路发挥作用。因此,在地塞米松诱导条件下, Runx2可能不依赖于Menin-miR-26a-Smad1通路进行调控。该研究首次揭示了Menin与miR-26a之间的直接调控关系,为理解成骨分化调控网络提供了新视角,也为基于RNA干预策略治疗骨质疏松等骨代谢疾病提供了潜在靶点。

(2) Menin在成熟成骨细胞中的作用

在成熟成骨细胞中, Menin是维持骨形成与骨吸收平衡的重要调节因子。Ukon等^[47]利用Cre/ERT2系统特异性敲除Col1a1阳性成骨细胞Menin,发现Menin敲除小鼠的股骨皮质骨和骨小梁厚度变薄,骨小梁面积减少,刚度下降,与老年性骨质疏松相似,并伴随OB数量减少和成骨能力下降,同时OC活性增强,表现为RANKL表达上调而骨保护素(osteoprotegerin, OPG)水平不变。研究还发现, Menin

敲除会通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活性,进而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号通路,最终诱导成骨细胞衰老,而二甲双胍可逆转以上作用。二甲双胍通过激活AMPK,可以有效抑制Menin敲除后过度激活的mTORC1,并且缓解Menin敲除导致的衰老成骨细胞功能障碍,提高骨体积分数。这表明在成熟成骨细胞中敲除Menin使成骨能力下降(与前面提到MSCs中敲除Menin成骨细胞数量不发生变化相反,这可能与细胞分化阶段有关)、破骨活性增强,导致衰老细胞积累和骨质疏松性骨形成,而二甲双胍可以改善以上症状。同时, Kanazawa等^[42]构建OC-Cre;Menin^{f/f}小鼠,发现与野生型相比, Menin敲除小鼠骨密度、皮质骨厚度、OB和OC的数量及矿化沉积速率均显著降低,骨细胞数量增加,原代颅骨OB增殖加快,但OB分化和矿化功能严重受损(表现为ALP活性、钙和磷酸盐沉积均显著降低)。基因分析结果也显示, Menin敲除小鼠成骨关键基因(BMP-2、Runx2、Osterix)及细胞周期抑制因子[细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2B(cyclin-dependent kinase inhibitor 2B, p15)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21)]表达下调,而促凋亡标志物[Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、Bcl-2相关死亡促进因子(Bcl-2 associated death promoter, Bad)]和骨细胞标志物[硬骨素(Sclerostin)、牙本质基质蛋白1(dentin matrix protein 1, DMP-1)]显著上调。这表明Menin缺失导致OB基因表达被重编程,使成骨细胞表现出“功能缺陷但增殖加速”的异常状态,并最终走向过早分化为骨细胞或发生凋亡的异常命运。而在转基因小鼠OB中过表达Menin会使骨小梁体积、OB数量和活性以及骨矿化沉积率显著增加,实现OB数量与功能的协同增强,同样,过表达Menin的原代成骨细胞虽然增殖活性降低,但其成骨分化能力显著增强。这证实了Menin在协调OB增殖与分化平衡中的重要作用^[42]。以上表明, Menin敲除会影响OB的功能,还会抑制OC的形成,和成骨前体细胞中Menin敲除仅仅使骨吸收增强却没有改变骨形成能力的情况不同,这可能与细胞分化阶段和细胞类型有关。此外,在成骨前体细胞中, Menin可能主要与维持基础稳态和微环境信号的因子互相作

用;而在成熟细胞中,其作用对象转向直接控制细胞周期、分化和衰老的核心蛋白与转录复合物,而且随着分化进行,Menin的靶基因谱可能随之变化,转变为直接调控成骨功能与代谢相关基因的染色质可及性和转录活性。综上,Menin缺失可能影响成骨分化进程,导致更多OB分化为骨细胞,而非维持OB状态以合成骨基质^[9,10,42]。因此,Menin在OB发育的不同阶段存在调节骨组织稳态的特有机制,这丰富了对Menin骨代谢调控作用的认识,也提示不同的基因敲除模型可能会导致不同的分子机制参与调控,未来的研究可进一步深入探究这些差异背后的具体分子机制。

在OB终末分化及矿化阶段,Menin通过与AP-1转录因子JunD的相互作用发挥负向调控作用,避免细胞过度成熟。体外研究显示,JunD在OB分化过程中逐渐增加,其稳定表达可增强成骨分化标志物Runx2、COL1、OCN的表达,并显著提高ALP活性及矿化程度。Menin通过与JunD结合阻断AP-1转录活性,抑制JunD诱导的成骨分化标志物表达和ALP活性,从而负向调控OB分化及成熟^[48],如图3。也有研究表明,体内研究结果与上述体外实验存在明显差异。JunD全身敲除小鼠表现为骨密度和骨小梁数量显著增加,骨形成能力增强^[49]。这一表型与体外实验中JunD促进成骨分化的结论相反,产生这种差异的原因可能包括:体外实验主要反映Menin-JunD轴在OB内的自主性调控,而体内表型可能更多受JunD在破骨细胞等多种细胞类型中系统性功能的影响;JunD缺失可能诱发AP-1家族其他成员[如细胞Jun原癌基因蛋白(cellular Jun proto-oncogene, c-Jun)、Fos相关抗原1(Fos-related antigen 1, Fra-1)]代偿性上调,这些因子本身具促成骨活性,从而在敲除模型中部分掩盖了JunD在成骨细胞中的原有功能;Menin介导的转录调控功能还可能随细胞分化阶段与微环境信号发生变化。因此,未来研究需利用条件性基因敲除小鼠模型(如仅在OB或OC中敲除JunD)精准解析Menin-JunD轴在特定细胞类型和不同分化阶段中的功能。

2.3 破骨细胞

OC属于多核巨细胞,由单核细胞/巨噬细胞系单核细胞分化而来。在单核细胞/巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)以及RANKL的共同刺激下,单核细胞会分化

为OC^[50]。在成骨细胞中敲除Men1会使其成骨能力下降,OC活性增强,而在髓系细胞(包括破骨细胞)中敲除Men1的小鼠,其骨小梁体积、厚度、数量及分离度均未出现任何异常,骨量不发生明显变化,但其在特定因子分泌和细胞骨架动力学等方面是否受到影响尚未阐明^[44]。且OB中Menin的缺失对OC生成的影响是间接性的。在仅提供外源性M-CSF和RANKL的条件下,OB中Men1缺失并不直接影响破骨细胞前体分化为多核破骨细胞的能力;而在模拟体内成骨微环境的共培养体系中,Men1敲除导致OB分化能力减弱,并使其支持OC生成的能力显著受损,但外源性M-CSF/RANKL可恢复其破骨活性。这证明Menin缺失本身并不直接影响破骨细胞前体的分化潜能,而是通过损害成骨细胞功能,特别是改变其分泌的微环境信号(如RANKL/OPG比例),间接抑制破骨细胞生成和骨吸收活性^[42]。将Men1敲除的OB与野生型OC前体共培养发现OC无明显增加,而将Men1敲除的骨细胞与野生型OC前体共培养可显著增加OC数量与面积,进一步构建骨细胞特异性Men1敲除小鼠(Men1^{Dmp1Cre})也证实其OC数量及CTX显著升高,这表明Men1缺失主要通过骨细胞而非OB介导OC生成。目前探究Menin在OC中作用的实验较少,其作用机制必须在更精细的敲除模型或体外实验中进一步验证;OC中敲除Men1后也可能出现代偿机制,可进一步探究在骨质疏松等病理模型中,OC内Menin的表达水平或活性是否发生变化,敲低Men1后是否加剧或缓解骨丢失等。而且深入研究OC如何接收和响应来自Menin缺失的OB的信号也很重要,如Menin缺失的OB调控RANKL/OPG的机制,是否还有其他Menin调控的OB来源调控因子参与对OC活性的间接调控,以及OC及其前体在接收到来自Menin缺失OB的异常信号后,其内部的NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、活化T细胞核因子胞浆亚型1(nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1)等信号通路是如何被激活的等等。

3 Menin和骨相关疾病

3.1 Menin与PHPT/MEN1 (MEN1综合征下的原发性甲状旁腺功能亢进症)相关骨病

MEN1基因突变导致Menin蛋白功能障碍,进

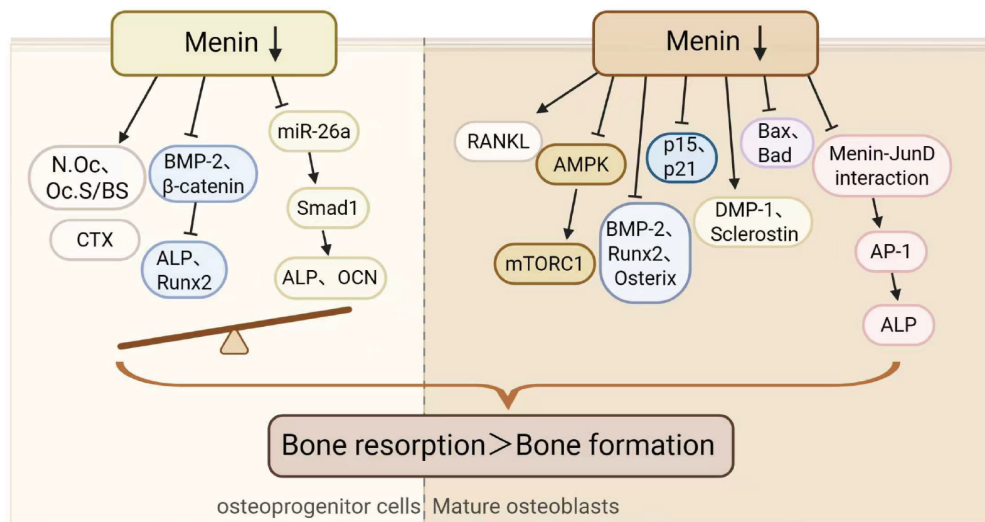


图3 Menin在成骨前体细胞和成骨细胞中的作用

(1) Menin在成骨前体细胞中缺失可导致OC数量和表面积、CTX水平显著增加,骨吸收活性增强,而成骨标志基因(*Alpl*、*Runx2*等)mRNA表达及骨形成率变化不明显;在C2C12和MC3T3-E1细胞中降低Menin表达可抑制BMP-2和β-catenin协同诱导的Runx2和ALP表达;抑制Menin表达会使miR-26a水平下降,导致其靶标Smad1蛋白表达上调,加速成骨分化标志物表达,从而增强成骨细胞分化。(2)在成骨细胞中敲除*Men1*使RANKL表达上调而OPG不变;敲除*Men1*会通过抑制AMPK活性激活mTORC1信号通路,诱导成骨细胞衰老;*Men1*敲除小鼠成骨关键基因(BMP-2、Runx2、Osterix)及细胞周期抑制因子(p15、p21)表达下调,而促凋亡标志物(Bax、Bad)和骨细胞标志物(Sclerostin、DMP-1)显著上调,导致OB表现为“功能缺陷但增殖加速”的异常状态,最终过早分化为骨细胞或发生凋亡;在体外,Menin通过与JunD结合阻断AP-1的转录活性,抑制JunD诱导的成骨分化标志物表达和ALP活性,从而负向调控OB分化及成熟。I型胶原C端交联末端肽(C-telopeptide of type I collagen, CTX);骨钙素(osteocalcin, OCN);核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL);腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK);哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1);骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2);牙本质基质蛋白1(dentin matrix protein 1, DMP-1);硬化蛋白(Sclerostin);Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax);Bcl-2相关死亡促进蛋白(Bcl-2-associated death promoter, Bad)。该图使用BioRender.com绘制。

Figure 3 The role of Menin in osteoprogenitor cells and osteoblasts

(1) Menin deficiency in osteoprogenitor cells leads to a significant increase in the number and surface area of osteoclasts (OCs), as well as the level of CTX, with enhanced bone resorption activity. In contrast, the mRNA expression of osteogenic marker genes (such as *Alpl* and *Runx2*) and the bone formation rate show no obvious changes. Knockdown of Menin in C2C12 and MC3T3-E1 cells inhibits the BMP-2/β-catenin co-induced expression of Runx2 and ALP. Furthermore, inhibition of Menin expression reduces the level of miR-26a, which results in the upregulation of its target protein Smad1, accelerates the expression of osteogenic differentiation markers, and thereby enhances osteoblast differentiation. (2) *Men1* knockout in osteoblasts causes the upregulation of RANKL without altering OPG levels. It also inhibits AMPK activity, activates the mTORC1 signaling pathway, and induces osteoblast senescence. In *Men1*-knockout mice, expression of the key osteogenic genes (*Bmp-2*, *Runx2*, *Osterix*) and cell cycle inhibitors (p15, p21) is downregulated, while the expression of pro-apoptotic markers (Bax, Bad) and osteocyte markers (Sclerostin, DMP-1) is significantly upregulated. These changes lead osteoblasts (OBs) to exhibit an abnormal state characterized by functional deficiency but accelerated proliferation, and ultimately predispose them to the abnormal fate of premature differentiation into osteocytes or apoptosis. *In vitro*, Menin binds to JunD to block the transcriptional activity of AP-1, which inhibits JunD-induced expression of osteogenic differentiation markers and ALP activity, thereby negatively regulating osteoblast differentiation and maturation. C-telopeptide of type I collagen (CTX); Osteocalcin (OCN); Receptor activator of NF-κB ligand (RANKL); Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK); Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1); Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2); Dentin matrix protein 1 (DMP-1); Sclerostin; Bcl-2-associated X protein (Bax); Bcl-2-associated death promoter (Bad). This figure is created with BioRender.com.

而引发MEN1综合征,该综合征主要表现为多个内分泌腺产生肿瘤,其中以甲状旁腺病变最为常见,

临床表现为原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)。PHPT可导致患者骨

密度显著下降,进而引发多处低能量骨折。与散发性PHPT相比,MEN1相关PHPT (PHPT/MEN1)患者的骨骼病变更为严重^[51]。临床上已证实,PHPT/MEN1患者骨代谢异常发生率显著高于散发性PHPT,尤其表现为骨密度降低^[52-54]。Burgess等^[55]指出,MEN1患者的骨质流失从30岁左右开始呈进行性发展,到35岁时约44%的MEN1女性患者患有严重的骨量减少。由于MEN1患者的PHPT发病年龄较散发性患者提前20~30年,这种早发、隐匿且常未经治疗的PHPT可能导致患者无法达到正常的骨量峰值。Marini等^[56]的研究显示,51岁以下的MEN1患者骨形成标志物骨特异性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)和骨吸收指标脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, DPD)均升高,骨转换加速;51岁以上患者的骨质疏松患病率高达57.1%。然而,甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)过度分泌并非导致MEN1患者骨代谢紊乱的唯一原因。Marini等^[57]的另一研究表明,在PHPT/MEN1患者中,骨量减少和骨质疏松的发生率分别为43.4%和35.8%,而在非PHPT的MEN1患者中,半数存在骨量减少,近三分之一存在骨质疏松。这一发现提示,即使不伴有PHPT,Menin功能缺陷本身也可能通过调控BMP-2信号通路、Runx2转录活性等机制参与骨代谢紊乱。尽管如此,纠正PTH过度分泌对改善骨骼状态仍具有重要临床价值。已有研究表明,PTH水平恢复正常后一年内,患者骨密度会显著提高^[58]。

近年研究还揭示了miRNA失调在MEN1相关疾病中的作用。在MEN1患者的血清和Men1敲低的人胰腺神经内分泌肿瘤细胞中,miR-3156-5p的表达水平显著降低。由于miR-3156-5p可负调控其靶基因死亡率因子4样蛋白2(mortality factor 4 like 2, MORF4L2),Men1基因缺陷会导致miR-3156-5p减少、MORF4L2表达增加,这为基于miR-3156-5p/MORF4L2轴监测MEN1患者提供了新的生物标志物^[59]。此外,有研究发现在MEN1患者血清中miR-1301-3p表达显著下调,而miR-24-3p的表达显著上调,受试者工作特征曲线分析表明这两种miRNA在鉴别MEN1患者与健康人群方面具有良好的诊断效能^[60]。上述研究提示,miRNA可作为MEN1综合征潜在的非侵入性诊断生物标志物。

综上,MEN1综合征由MEN1突变引起,其主要

特征为早发且隐匿的PHPT,可破坏骨代谢平衡,导致患者在青年期即出现进行性骨量流失。PTH的持续过度分泌可加速骨代谢紊乱,而非PHPT患者中也存在骨量异常,提示Menin功能缺陷对骨骼有直接影响。因此,建议将PTH水平、骨密度及骨小梁评分纳入MEN1患者的早期筛查体系,循环miRNA分析也可作为辅助诊断手段。现有研究虽已明确PHPT对骨骼的危害,但Menin突变如何通过调控成骨/破骨细胞活性或与TGF- β /BMP信号通路的相互作用进而影响骨代谢仍不清晰,未来需结合基础研究与临床队列研究,探索针对Menin功能障碍的干预策略,并制定分年龄段的个体化治疗方案,以有效延缓不可逆的骨损伤。

3.2 Menin与骨质疏松

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨微结构退化为特征的全身性骨骼疾病,会显著促进脆性骨折的发生^[61]。Menin在OP中发挥关键作用。有研究发现老年小鼠(24月龄)脊柱骨组织中Men1 mRNA水平显著降低,骨表型呈现老年性骨质疏松的病理特征,同时伴随细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, p16)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21)等衰老相关基因及白细胞介素-1 α (interleukin-1 alpha, IL-1 α)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase 3, MMP3)等促炎性衰老分泌因子上调^[47],提示Men1表达下降可能通过诱发骨组织细胞衰老及慢性炎症推动骨质疏松发展。在OB特异性敲除Men1的小鼠中,其RANKL表达上调而OPG水平不变,RANKL/OPG比值升高,这导致骨体积分数显著降低,骨小梁变薄,OB数量显著下降和成骨能力下降,而OC数量和表面积均显著增加,最终加剧骨形成与骨吸收的失衡。进一步研究发现,Men1缺失可通过抑制AMPK活性、激活mTORC1通路诱导OB衰老,降低其成骨能力;而衰老的OB分泌的衰老相关分泌因子(IL-1 α 、IL-6、IL-8和MMP3)可通过旁分泌途径进一步上调RANKL,促进OC生成和活化,加剧骨吸收和骨丢失^[47,62]。二甲双胍可部分恢复骨体积分数,但对骨小梁厚度无显著影响,提示其作用并非直接促进成骨分化,而是通过清除衰老细胞、抑制促炎因子异常分泌并调控AMPK/mTORC1通路实现^[47]。上述研究揭示了

两条相互协同的通路:RANKL/OPG通路直接激活骨吸收,而细胞衰老通路则削弱成骨功能并放大破骨信号,二者共同导致骨量减少和骨结构恶化等骨质疏松表型,提示靶向细胞衰老可能改善*Men1*缺失相关骨质流失。

更精细的细胞特异性研究进一步揭示了*Men1*在骨细胞-破骨细胞串扰中的作用。通过构建髓系*Men1*敲除模型(*Men1*^{LysMCre})发现,只有OB谱系特异性敲除*Men1*的小鼠出现骨质流失(骨小梁数量减少、间距增大),且表型持续至老年。进一步通过分离*Men1*敲除的骨细胞与野生型骨髓细胞共培养,并构建骨细胞敲除小鼠(*Men1*^{Dmp1Cre})发现:敲除小鼠出现骨质疏松表型,OC相关指标升高而OB相关指标无变化,表明骨吸收的增加主要由骨细胞而非OB引起;*Men1*敲除的骨细胞通过非RANKL/OPG依赖性机制促进OC生成,细胞中C-X-C趋化因子配体10(C-X-C chemokine ligand 10, CXCL10)表达显著升高直接促进OC生成,而CXCL10中和抗体可抑制体外OC生成及体内骨吸收;过表达*Men1*则直接下调CXCL10表达,证实了*Men1*-CXCL10轴的负向调控关系,明确了骨细胞通过分泌信号分子影响OC^[44]。基于CXCL10与RANKL通路相互独立的发现,靶向CXCL10(如中和抗体)或协同现有抗RANKL疗法(如狄诺塞麦),可为*Men1*相关骨质疏松提供双通路干预策略,但仍需在更多动物模型中验证其长期疗效。

除外周骨组织外,研究发现Menin还可通过中枢神经系统间接调控骨代谢,揭示了“下丘脑-骨轴”的新机制。在小鼠下丘脑腹内侧核(ventromedial nucleus of the hypothalamus, VMH)区表达类固醇生成因子1(steroidogenic factor 1, SF-1)的神经元中特异性敲除*Men1*,可激活NF- κ B炎症通路,引发下丘脑微炎症及全身早衰表型,包括显著的骨量减少与肌肉萎缩。同时,Menin缺失通过抑制磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)的转录(依赖H3K4me3修饰),降低D-丝氨酸合成,损害VMH-海马神经环路功能,导致代谢紊乱(如摄食节律异常),间接加剧骨丢失。而在老年小鼠VMH区过表达Menin可显著逆转系统性衰老表型,包括骨量回升及运动能力改善;但单纯补充D-丝氨酸仅改善认知衰退,无法逆转骨丢失,说明Menin对骨量的中枢调控主要依赖于炎症抑制及代谢稳态维持^[63]。

该研究证实,神经元Menin缺失可通过影响神经炎症和代谢稳态间接影响骨代谢,为靶向下丘脑治疗衰老相关骨质疏松提供了新的神经调控视角。综上所述,Menin通过多维度机制参与骨质疏松的发生:在外周,Menin通过成骨细胞和骨细胞直接调控骨形成与骨吸收平衡;在中枢,Menin通过VMH区SF-1神经元间接调控神经炎症与代谢稳态。这些发现为骨质疏松的精准干预提供了全新视角。

3.3 Menin与骨肿瘤

骨肿瘤(bone tumor)按病灶来源可分为原发性和继发性两大类,原发性如骨肉瘤、尤文肉瘤、软骨肉瘤等,继发性即恶性肿瘤的骨转移^[64,65]。颅面骨化纤维瘤(ossifying fibroma, OF)是一种以颌骨局部骨质破坏为特征的良性肿瘤^[66]。近年研究表明,*Men1*缺失会使OF中的基质成骨祖细胞停滞在Osterix阳性的前成骨细胞分化阶段。为明确分化阻滞的机制,研究者从*Men1*^{fllox}小鼠下颌骨分离出颌骨来源的原代间充质基质细胞(JMSCs),并从*Men1*^{Runx2Cre}小鼠的OF中分离出基质细胞(OFMSCs),两组细胞均表达间充质干细胞标志物[如干细胞抗原-1(stem cell antigen-1, Sca-1)、分化簇140a(cluster of differentiation 140a, CD140a)和分化簇29(cluster of differentiation 29, CD29)等],但OFMSCs中*Men1* mRNA表达水平显著降低,且ALP活性和骨矿化能力显著下降,这表明*Men1*缺失导致成骨晚期分化缺陷^[67]。在研究小鼠OF发病情况时发现,3月龄*Men1*^{Runx2Cre}小鼠磨牙牙根牙周膜处出现局部灶性梭形细胞增殖,牙槽骨中OC数量及其覆盖的骨表面积已有增加趋势。6月龄时下颌骨出现OF,且肿瘤体积随时间延长而增大,患侧下颌骨牙槽骨体积显著减少,骨小梁数量和厚度降低,骨小梁间距增大,OC数量以及被OC覆盖的骨表面积显著增加,OC标志物核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)、组织蛋白酶K(cathepsin K, CtsK)和抗酒石酸酸性磷酸酶5(acid phosphatase 5, tartrate resistant, Acp5)表达也有所增加^[67]。上述结果表明,在颅面成骨谱系细胞中敲除*Men1*会阻滞成骨细胞晚期分化,导致小鼠颌骨发生OF,且病变周围的编织骨存在高OC活性。此外,虽然*Men1*在OB谱系的所有细胞中被敲除,但仅在颌骨中观察到肿瘤,未在其他骨骼或组织中发现,这种特异性可能与颌骨OB的发育来源有关。该研究揭示了*Men1*在颅面骨稳态中的核心作用,但*Men1*如何精

准调控分化晚期基因及其与神经嵴信号通路的交互作用仍待进一步解析。

尤文肉瘤(Ewing sarcoma, ES)是一种在儿童和青少年中第二常见的高度侵袭性恶性肿瘤,多发生于骨组织,也可发生于软组织^[68]。Menin在ES中主要调控丝氨酸合成通路(serine biosynthetic pathway, SSP)的致癌激活能力。Menin与组蛋白赖氨酸甲基转移酶2B(histone lysine methyltransferase 2B, KMT2B, 旧称MLL2)形成复合物,通过催化H3K4me3修饰并富集于SSP通路关键基因[PHGDH、磷酸丝氨酸氨基转移酶1(phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1)、磷酸丝氨酸磷酸酶(phosphoserine phosphohydrolase, PSPH)]的启动子区,开放染色质结构以激活SSP基因转录,从而驱动丝氨酸和甘氨酸从头合成,维持肿瘤细胞增殖。小分子抑制剂MI-503可阻断Menin-KMT2B相互作用,抑制H3K4me3修饰,下调SSP基因表达,进而抑制丝氨酸和甘氨酸合成,破坏肿瘤细胞的代谢稳态^[69]。这揭示了Menin通过表观遗传驱动ES恶性进展的分子基础。近期研究进一步表明,EWS-弗林白血病整合因子1(friend leukemia integration 1, FLI1)与Menin可协同调控ES。EWS-FLI1是ES特有的融合蛋白,能够直接结合激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)的启动子区域并激活其转录,为后续的SSP激活提供物质基础;而Menin通过独立于EWS-FLI1的机制来维持ATF4的功能,确保ATF4在SSP激活过程中正常发挥作用^[70]。当Menin被MI-503抑制时,ATF4表达显著降低,导致SSP基因表达下降,进而抑制丝氨酸和甘氨酸的从头合成。值得注意的是,抑制Menin后ATF4蛋白的减少往往比mRNA更迅速、更显著,提示Menin可能通过转录后机制(如翻译调控或蛋白质稳定性)调控ATF4水平。此外,抑制Menin还会导致多个受ATF4转录调控的应激反应基因(如参与营养限制、缺氧等应激适应的基因)表达降低,破坏ES细胞在应激条件下的稳态维持^[70]。该机制独立于早期报道的表观遗传直接调控,通过维持ATF4水平间接实现,为ES的精准治疗提供了新靶标。

骨肉瘤(osteosarcoma, OS)是最常见的原发性恶性骨肿瘤^[71]。体外实验表明,Menin抑制剂MI-503可通过靶向Menin-组蛋白赖氨酸甲基转移酶2A(histone lysine methyltransferase 2A, KMT2A, 旧称MLL1)复合物,抑制H3K4甲基化,下调癌基因髓样

细胞白血病因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)、细胞性Myc(cellular Myc, c-Myc)的表达,同时上调抑癌相关蛋白细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, p27)和凋亡标志物裂解型聚ADP核糖聚合酶(cleaved poly ADP-ribose polymerase, cl-PARP)的表达,从而抑制多种OS细胞系的增殖;体内实验显示,MI-503可降低移植瘤中H3K4甲基化水平和增殖标志物Ki67的表达,显著抑制肿瘤生长^[72]。但该研究采用的细胞系无法完全模拟患者肿瘤异质性,也不能反映骨髓微环境影响,未来需采用原位移植等模型进一步验证。此外,中药臭椿的主要活性成分臭椿酮(ailanthone, AIL)也能有效抑制OS的增殖、迁移和侵袭^[73]。研究发现,AIL可直接靶向Menin-KMT2A复合物并诱导其发生自噬降解,抑制H3K4甲基转移酶活性,进而抑制SSP关键基因的转录,最终抑制OS增殖和迁移。小鼠模型研究显示,AIL能显著下调KMT2A、MEN1和SSP通路的表达,最终阻断OS的肺转移过程^[74]。这揭示了Menin-KMT2A复合物与AIL在OS中的调控作用,为其他依赖SSP通路的实体瘤研究提供了参考,并提出了靶向表观遗传代谢调控治疗OS的新策略。综上,靶向Menin的抑制剂通过调控表观遗传及代谢通路展现出抗骨肿瘤作用,为骨肿瘤提供了潜在治疗方向(图4)。

4 Menin在运动介导的骨代谢中的作用

适度运动可以促进骨质的形成。力量训练能够有效提高肌肉质量、骨密度,并改善代谢健康,对老年人和慢性病患者尤为重要^[75];中高强度的有氧运动能够提高骨密度与骨形成标志物水平,同时降低骨吸收指标,从而促进骨量增加^[76]。虽然Menin在运动调控骨代谢中的直接证据较有限,但现有研究提示Menin可能参与运动诱导的骨形成过程。近年有研究在果蝇中发现Men1和运动行为相关,Men1突变会显著降低雌雄果蝇的运动能力并对其正常生理活动造成影响^[77],提示该基因可能参与运动调控及骨代谢通路。Wnt/ β -catenin信号通路失活会抑制OB活性,最终导致骨量减少^[78];降低Menin表达后, β -catenin转录活性会显著降低^[11],而有氧运动可以激活Wnt/ β -catenin信号通路,并改善衰老与雌激素缺乏导致的骨量丢失^[79]。以上结果提示,运动可能通过Menin调控Wnt/ β -catenin信号通路进而影响骨量。

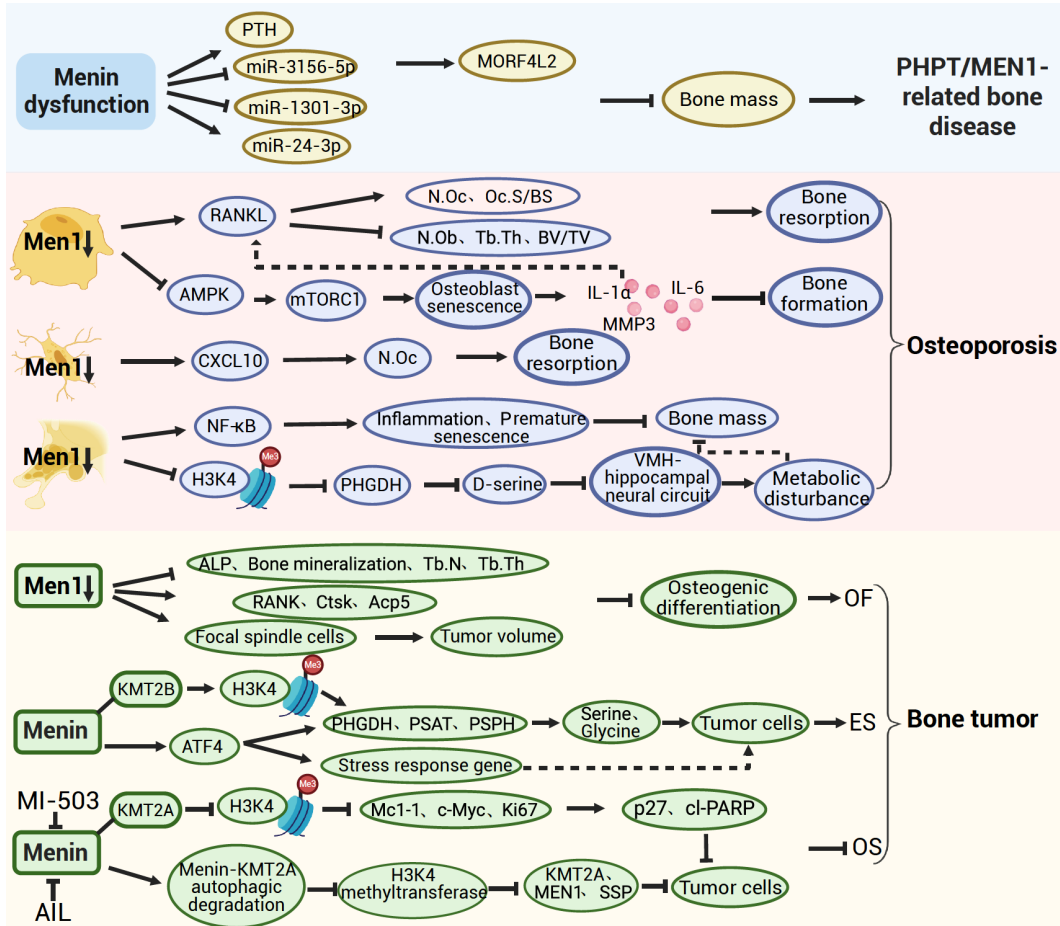


图4 Menin在骨疾病中的作用机制

(1) PHPT/MEN1骨病的发病机制为: Menin表达减少或功能障碍, 导致PTH增加从而促进骨吸收; 导致miR-3156-5p减少, MORF4L2增加; 还会显著下调miR-1301-3p的表达, 显著上调miR-24-3p的表达, 从而使骨量减少, 导致PHPT/MEN1骨病。(2) 在成骨细胞(OB)中特异性敲除Menin使RANKL表达上调而OPG水平不变, RANKL/OPG比值升高, 导致BV/TV、Tb.Th、OB数量显著下降, 破骨细胞(OC)数量和表面积显著增加, 使骨吸收增强; 还可通过抑制AMPK活性激活mTORC1通路, 诱导OB衰老, 衰老的OB会促进衰老分泌因子(SASP)表达, 并进一步上调RANKL, 促进OC生成和活化, 导致骨质疏松症(OP)。(3) 在骨细胞中敲除Menin会使CXCL10可溶性因子表达升高, 直接促进OC生成, 增强骨吸收。(4) 在下丘脑中特异性敲除SF-1神经元中的Menin, 会激活NF-κB炎症通路, 引发下丘脑微炎症及全身早衰表型, 包括骨量减少与肌肉萎缩, 同时通过抑制PHGDH转录(依赖H3K4me3修饰)降低D-丝氨酸合成, 损害VMH-海马神经环路功能, 导致代谢紊乱, 间接加剧骨丢失。(5) OFMSCs中Menin缺失使ALP活性、骨矿化能力、Tb.N和Tb.Th显著下降, 而RANK、CtsK和Acp5表达增加, 抑制成骨分化, 促进Menin^{Runx2Cre}小鼠灶性梭形细胞增殖, 肿瘤体积增大, 导致颅面骨化纤维瘤(OF)。(6) Menin与KMT2B形成复合物, 通过催化H3K4me3修饰并富集于SSP通路关键基因的启动子区, 开放染色质结构以激活SSP基因(PHGDH、PSAT1、PSPH)转录, 从而驱动丝氨酸和甘氨酸从头合成, 维持肿瘤细胞增殖; Menin还可通过维持ATF4的功能, 激活SSP基因和调控应激反应基因, 维持肿瘤细胞增殖, 进而导致尤文肉瘤(ES)。(7) Menin抑制剂MI-503通过靶向Menin-KMT2A复合物, 抑制H3K4甲基化, 下调癌基因Mc1-1、c-Myc的表达, 同时上调p27和cl-PARP, 抑制肿瘤细胞增殖; AIL可直接靶向Menin-MLL1复合物, 并诱导其发生自噬降解, 抑制H3K4甲基转移酶活性, 进而抑制SSP关键基因转录, 抑制骨肉瘤(OS)细胞增殖和迁移, 最终阻断骨肉瘤的肺转移过程。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH); 死亡率因子4样蛋白2(mortality factor 4 like 2, MORF4L2); C-X-C趋化因子配体10(C-X-C chemokine ligand 10, CXCL10); 核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB); 组蛋白H3第4位赖氨酸三甲基化(trimethylation of histone H3 at lysine 4, H3K4me3); 磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH); 组蛋白赖氨酸甲基转移酶2B(histone lysine methyltransferase 2B, KMT2B, 旧称MLL2); 激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4); 磷酸丝氨酸氨基转移酶1(phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1); 磷酸丝氨酸磷酸酶(phosphoserine phosphohydrolase, PSPH); 组蛋白赖氨酸甲基转移酶2A(histone lysine methyltransferase 2A, KMT2A/MLL1); 裂解型聚ADP核糖聚合酶(cleaved poly ADP-ribose polymerase, cl-PARP)。该图使用BioRender.com绘制。

Figure 4 Mechanisms of Menin in bone diseases

(1) The pathogenesis of PHPT/MEN1-associated bone disease is as follows: reduced expression or dysfunction of Menin leads to elevated PTH levels that promote bone resorption; it also results in decreased miR-3156-5p and increased MORF4L2 expression.

Additionally, Menin deficiency causes significant downregulation of miR-1301-3p and upregulation of miR-24-3p, which together induce bone loss and contribute to the development of PHPT/MEN1-associated bone disease. (2) Osteoblast-specific *Men1* knockout leads to upregulated RANKL expression without altering OPG levels, resulting in an increased RANKL/OPG ratio. This imbalance causes marked reductions in BV/TV, Tb.Th, and osteoblast number, along with significant increases in osteoclast number and surface area, thereby enhancing bone resorption. Furthermore, *Men1* knockout inhibits AMPK activity and activates the mTORC1 pathway, which induces osteoblast senescence. Senescent osteoblasts promote the expression of senescence-associated secretory phenotype (SASP) factors and further upregulate RANKL, facilitating osteoclast formation and activation and ultimately contributing to osteoporosis. (3) Osteocyte-specific *Men1* knockout increases the expression of the soluble factor CXCL10, which directly promotes osteoclast generation and enhances bone resorption. (4) Hypothalamic SF-1 neuron-specific *Men1* knockout activates the NF- κ B inflammatory pathway, triggering hypothalamic inflammation and systemic premature aging phenotypes, including bone loss and muscle atrophy. Meanwhile, it suppresses PHGDH transcription in an H3K4me3 modification-dependent manner, reducing D-serine synthesis and impairing the function of the VMH-hippocampal neural circuit. This process induces metabolic disorders and indirectly exacerbates bone loss. (5) *Men1* deficiency in OFMSCs leads to significant decreases in ALP activity, bone mineralization capacity, Tb.N and Tb.Th, as well as increased expression of RANK, CtsK and Acp5, which inhibit osteogenic differentiation. In *Men1*^{Runx2Cre} mice, these changes result in focal spindle cell proliferation and increased tumor volume, leading to ossifying fibroma (OF). (6) Menin forms a complex with KMT2B, which catalyzes H3K4me3 modification and enriches at the promoters of key genes in the serine synthesis pathway (SSP). This modification opens the chromatin structure to activate the transcription of SSP genes (PHGDH, PSAT1, PSPH), thereby driving *de novo* serine and glycine synthesis to sustain tumor cell proliferation. In addition, Menin maintains ATF4 function to activate SSP genes and regulate stress response genes, which also supports tumor cell proliferation and contributes to the development of Ewing sarcoma (ES). (7) The Menin inhibitor MI-503 targets the Menin-KMT2A complex to inhibit H3K4 methylation, downregulate the expression of oncogenes Mcl-1 and c-Myc, and upregulate p27 and cl-PARP, thereby suppressing tumor cell proliferation in osteosarcoma (OS). AIL also directly targets the Menin-MLL1 complex and induces its autophagic degradation, inhibiting H3K4 methyltransferase activity. This subsequently represses the transcription of key SSP genes, inhibits osteosarcoma cell proliferation and migration, and ultimately blocks the process of osteosarcoma lung metastasis. Parathyroid hormone (PTH); Mortality factor 4 like 2 (MORF4L2); C-X-C chemokine ligand 10 (CXCL10); Nuclear factor kappa-B (NF- κ B); Trimethylation of histone H3 at lysine 4 (H3K4me3); Phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH); Histone lysine methyltransferase 2B (KMT2B, formerly MLL2); Activating transcription factor 4 (ATF4); Phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1); Phosphoserine phosphohydrolase (PSPH); Histone lysine methyltransferase 2A (KMT2A/MLL1); Cleaved poly ADP-ribose polymerase (cl-PARP). This figure is created with BioRender.com.

运动能够通过激活BMP信号通路提高大鼠生长板软骨细胞的增殖,促使胫骨和股骨增长^[80];且Menin表达降低会使BMP-2诱导的OCN和Runx2 mRNA表达水平下降,并抑制BMP-2诱导的Smad1/5转录活性^[9],这表明Menin可能介导运动对BMP信号通路的调控,进而影响成骨分化。有氧运动可诱导糖尿病骨质疏松大鼠体内AMPK活性上升,活化的AMPK能够通过抑制mTOR促进MSCs的成骨分化^[81],而敲除*Men1*会通过抑制AMPK活性进而激活mTORC1,诱导成骨细胞衰老^[47],因此运动可能提高Menin表达、增强AMPK活性、抑制mTORC1激活,从而防止OB衰老,这可能是防治年龄相关性骨丢失的潜在机制。有氧运动还可通过调控RANK/RANKL/OPG信号通路对骨质疏松发挥保护作用^[82],已有研究指出,在OB中敲除*Men1*会使RANKL上调而OPG保持不变,导致骨吸收增强^[47]。因此,运动通过提高Menin表达进而调控RANK/RANKL/OPG平衡,可能是防治骨质流失的新策略。值得注意的是,前文提到的“下丘脑-骨轴”机制也可能参与运动的中枢调

控,运动可影响下丘脑神经内分泌功能,而Menin在SF-1神经元中的表达可能介导了运动对全身代谢和骨稳态的促进作用。综上所述,运动可能通过Menin与多条信号通路的相互作用对骨代谢产生积极影响。然而,Menin在运动诱导骨代谢中的直接作用尚未在哺乳动物或临床研究中得到完全阐明。未来研究应进一步探讨不同强度和方式的运动对Menin表达、定位及功能的动态影响,深入解析Menin在运动介导的骨代谢中的具体功能和分子机制,明确其在“机械刺激-成骨/破骨功能-骨重塑”调控轴中的核心作用,以期对运动干预骨质疏松等骨代谢疾病提供理论依据和潜在靶点。

5 总结

Menin是*MEN1*基因编码的核蛋白,其独特的结构使其能穿梭于核质之间,从而参与转录调节、DNA稳态维持和细胞增殖等生物学过程,在人体生理和疾病进程中扮演着重要角色。近年研究表明, Menin可在多个层次调控骨代谢(表1)。在MSCs向

OB分化初期,Menin通过正向调控BMP/Smad1/5及Runx2转录活性促进成骨谱系启动,在中后期则通过Smad3抑制晚期成骨基因表达,从而维持OB稳态。Menin在OB不同阶段发挥不同作用,在成骨前体细胞中敲除*Men1*会刺激OC生成和骨吸收,而在成熟OB中敲除*Men1*却能抑制骨形成。在骨相关疾病方面,Menin功能缺失或突变与MEN1相关骨病、骨质疏松和骨肿瘤密切相关。在MEN1综合征中,高水平的PTH诱导骨吸收亢进,是青年期骨质减少和骨质疏松的关键诱因,提示应将PTH水平、骨密度、骨小梁水平评分和血清循环miRNA纳入早期筛查体系;在骨质疏松中,Menin缺失通过诱发OB衰老、激活OC相关信号通路及影响下丘脑神经炎症与代谢稳态,加剧骨量减少和骨结构退化;在骨肿瘤中,Menin缺失可阻滞OB分化引发OF,或通过表观遗传调控丝氨酸合成通路和癌基因表达等促进ES、OS等恶性骨肿瘤的发生发展,而靶向Menin的抑制

剂为骨肿瘤治疗提供了潜在方向。

此外,骨骼的独特之处在于其持续承受力学负荷并将其转化为生化信号的能力。目前关于Menin与运动调控骨代谢的关系研究尚属起步阶段,尽管在果蝇模型中发现*Men1*突变影响其运动能力,暗示其可能参与“机械刺激-代谢调节-骨重塑”调控轴,但目前尚缺乏哺乳动物水平的直接验证,后续应继续探索Menin在骨骼力学微环境感知与响应中的角色,具体包括:(1)利用体外力学刺激模型(如流体剪切力加载、四点弯曲加载)检测Menin的响应特征(表达量、核质定位、修饰状态);(2)筛选Menin在力学刺激下的相互作用蛋白与靶基因,解析“力学信号-Menin-成骨/代谢通路”调控轴;(3)构建成骨细胞/骨细胞特异性*Men1*敲除小鼠,结合体内力学加载干预,验证Menin在力学调控骨密度、骨小梁结构中的必要性。

尽管Menin在骨代谢调控中的研究已取得一定

表1 Menin在不同细胞谱系和不同生理/病理条件下的作用

Table 1 Roles of Menin in different cell lineages and under various physiological/pathological conditions

| 细胞类型/状态 | Menin核心作用 | 互作蛋白 | 信号通路 | 下游效应 |
|----------------------|--|-------------------------------|---|---|
| 细胞谱系 间充质干细胞 | 早期促进成骨分化、晚期抑制过度成熟 | Runx2、Smad1/5、Smad3 | BMP-2/Smad1/5(早期); TGF-β/Smad3(晚期) | 早期:ALP、OCN、Runx2升高;晚期:抑制分化,维持OB功能稳态 |
| 成骨前体细胞 | 维持骨吸收/骨形成平衡;调控miR-26a表达 | Smad1、miR-26a | Menin-miR-26a-Smad1 | <i>Men1</i> 缺失导致骨吸收增加,骨形成不变;miR-26a下降,Smad1增加 |
| 成熟成骨细胞 | 抑制细胞衰老;防止过度成熟 | JunD、β-catenin | RANKL/OPG、AMPK/mTORC1、AP-1 | <i>Men1</i> 缺失导致衰老成骨细胞增加,成骨能力下降 |
| 骨细胞 | 调控破骨细胞生成 | CXCL10 | 非RANKL依赖通路 | <i>Men1</i> 缺失导致CXCL10升高,OC生成增加 |
| 生理条件 发育期 | 维持颅面骨正常发育 | Runx2、BMP | BMP/TGF-β | <i>Men1</i> 缺失导致颅面部缺陷、骨发育异常 |
| 成年稳态期 | 维持骨形成与骨吸收平衡 | Smad3、JunD | TGF-β/Smad3、Wnt/β-catenin | 协调成骨/破骨细胞活性平衡 |
| 衰老期 | 抑制细胞衰老和炎症 | AMPK、mTOR | AMPK/mTORC1、NF-κB | <i>Men1</i> 表达降低后衰老标志物、促炎性衰老分泌因子增加 |
| 病理条件 PHPT/MEN1综合征 | Menin功能障碍使多个内分泌腺形成肿瘤,骨代谢异常 | - | miR-3156-5p/MORF4L2、miR-1301-3p/miR-24-3p | <i>Men1</i> 突变破坏骨代谢平衡,使骨量减少 |
| 骨质疏松 | 防止OB衰老,抑制OC活性 | 衰老分泌因子 | AMPK/mTORC1、RANKL/OPG、非RANKL依赖通路、下丘脑-骨轴 | <i>Men1</i> 缺失骨量下降,骨脆性增加 |
| 骨肿瘤 | 在OF中 <i>Men1</i> 失活阻滞成骨祖细胞向成熟成骨细胞分化,驱动颌骨特异性肿瘤形成; <i>Men1</i> 通过表观遗传激活丝氨酸合成通路、维持应激耐受,驱动尤文肉瘤增殖; <i>Men1</i> 维持代谢通路活性,驱动骨肉瘤增殖、抗凋亡 | MLL2、ATF4、EWS-FLI1、MLL1、PHGDH | 成骨分化通路;丝氨酸合成通路、H3K4me3表观遗传调控;癌基因转录调控、丝氨酸合成通路、自噬通路 | 成骨祖细胞分化阻滞;SSP通路激活,肿瘤细胞增殖加速;癌基因高表达,SSP通路激活,肿瘤细胞增殖、迁移增强 |

成果,但仍有诸多方面需要进一步探索:(1)Menin在骨重塑中的动态调控模式及其在不同骨细胞谱系中的功能转换机制;(2)Menin在老年病、慢性病(肌肉骨骼减少症、糖尿病性骨质疏松等)中的作用机制;(3)机械应力调控Menin表达和核质穿梭的分子机制,不同运动模式对Menin的差异调控作用,基于*Men1*基因型的个体化运动处方制定体系;(4)Menin抑制剂在其他肿瘤中的应用及其长期疗效和安全性。未来可综合运用人工智能、多组学技术和基因编辑动物模型等手段,以更全面深入地揭示Menin的作用机制,为骨相关疾病的精准防治提供更有效的策略和新思路。

参考文献

- [1] Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 121–45.
- [2] Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*, 1997, 276: 404–7.
- [3] Zeng Z, Zhang Q, Liang T, et al. Hsp70 incompletely disaggregates misfolded K488X-menin to promote tumorigenesis in a family with multiple endocrine neoplasia type 1. *Cell Signal*, 2025, 130: 111681.
- [4] Sun M, Chang X, Huang X, et al. Case report: A novel likely pathogenetic variant of the *MEN1* gene in multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1551087.
- [5] Yuan JB, Gu GX, Jin BM, et al. Menin maintains lysosomal and mitochondrial homeostasis through epigenetic mechanisms in lung cancer. *Cell Death Dis*, 2025, 16: 163.
- [6] Salvati A, Melone V, Sellitto A, et al. Combinatorial targeting of a chromatin complex comprising Dot1L, menin and the tyrosine kinase BAZ1B reveals a new therapeutic vulnerability of endocrine therapy-resistant breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2022, 24: 52.
- [7] Cherif C, Nguyen DT, Paris C, et al. Menin inhibition suppresses castration-resistant prostate cancer and enhances chemosensitivity. *Oncogene*, 2022, 41: 125–37.
- [8] Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 1118–23.
- [9] Sowa H, Kaji H, Canaff L, et al. Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage. *J Biol Chem*, 2003, 278: 21058–69.
- [10] Engleka KA, Wu M, Zhang M, et al. Menin is required in cranial neural crest for palatogenesis and perinatal viability. *Dev Biol*, 2007, 311: 524–37.
- [11] Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, et al. Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation. *Horm Metab Res*, 2011, 43: 183–7.
- [12] Kaji H. Menin and bone metabolism. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30: 381–7.
- [13] Sowa H, Kaji H, Hendy GN, et al. Menin is required for bone morphogenetic protein 2- and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. *J Biol Chem*, 2004, 279: 40267–75.
- [14] Klossowski S, Miao H, Kempinska K, et al. Menin inhibitor MI-3454 induces remission in MLL1-rearranged and NPM1-mutated models of leukemia. *J Clin Invest*, 2020, 130: 981–97.
- [15] 杨路昕, 郭郡浩, 蔡辉. 运动干预原发性骨质疏松症: 不同运动方式、强度及频率对骨密度的影响. *中国组织工程研究*, 2014, 18: 6200–4.
Yang LX, Guo JH, Cai H. Exercise intervention for primary osteoporosis: Effects of different exercise modes, intensities and frequencies on bone mineral density. *Chin J Tissue Eng Res*, 2014, 18: 6200–4.
- [16] La P, Desmond A, Hou Z, et al. Tumor suppressor menin: the essential role of nuclear localization signal domains in coordinating gene expression. *Oncogene*, 2006, 25: 3537–46.
- [17] Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, et al. Menin, the product of the *MEN1* gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 1630–4.
- [18] Wu T, Hua X. Menin represses tumorigenesis via repressing cell proliferation. *Am J Cancer Res*, 2011, 1: 726–39.
- [19] 刘谿, 赵琴平, 董惠芬, 等. TGF- β 信号传导通路及其生物学功能. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9: 77–83.
Liu R, Zhao QP, Dong HF, et al. TGF- β signaling pathway and its biological functions. *Chin J Pathog Biol*, 2014, 9: 77–83.
- [20] Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, et al. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 3837–42.
- [21] Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF- κ B proteins and inhibits NF- κ B-mediated transactivation. *Oncogene*, 2001, 20: 4917–25.

- [22] Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*, 1999, 96: 143–52.
- [23] Kim H, Lee JE, Cho EJ, et al. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex. *Cancer Res*, 2003, 63: 6135–9.
- [24] Agarwal SK, Novotny EA, Crabtree JS, et al. Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 10770–5.
- [25] Busygina V, Kottemann MC, Scott KL, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 interacts with forkhead transcription factor CHES1 in DNA damage response. *Cancer Res*, 2006, 66: 8397–403.
- [26] Sukhodolets KE, Hickman AB, Agarwal SK, et al. The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the MEN1 tumor suppressor gene. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 493–509.
- [27] Ye J, Zha J, Shi Y, et al. Co-inhibition of HDAC and MLL-menin interaction targets MLL-rearranged acute myeloid leukemia cells via disruption of DNA damage checkpoint and DNA repair. *Clin Epigenetics*, 2019, 11: 137.
- [28] Bai B, Wan C, Xiao Z, et al. High homocysteine-thiolactone leads to reduced MENIN protein expression and an impaired DNA damage response: Implications for neural tube defects. *Mol Neurobiol*, 2024, 61: 7369–83.
- [29] Jin S, Mao H, Schnepf RW, et al. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage. *Cancer Res*, 2003, 63: 4204–10.
- [30] Hessman O, Skogseid B, Westin G, et al. Multiple allelic deletions and intratumoral genetic heterogeneity in men1 pancreatic tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1355–61.
- [31] Kaji H, Canaff L, Goltzman D, et al. Cell cycle regulation of menin expression. *Cancer Res*, 1999, 59: 5097–101.
- [32] La P, Silva AC, Hou Z, et al. Direct binding of DNA by tumor suppressor menin. *J Biol Chem*, 2004, 279: 49045–54.
- [33] Ratineau C, Bernard C, Poncet G, et al. Reduction of menin expression enhances cell proliferation and is tumorigenic in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*, 2004, 279: 24477–84.
- [34] Hu PP, Datto MB, Wang XF. Molecular mechanisms of transforming growth factor- β signaling. *Endocr Rev*, 1998, 19: 349–63.
- [35] Ren F, Guo Q, Zhou H. Menin represses the proliferation of gastric cancer cells by interacting with IQGAP1. *Biomed Rep*, 2023, 18: 27.
- [36] Li F, Liu R, Negi V, et al. VGLL4 and MENIN function as TEAD1 corepressors to block pancreatic β cell proliferation. *Cell Rep*, 2023, 42: 111904.
- [37] Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1128–39.
- [38] Abi-Rafeh J, Asgari M, Troka I, et al. Genetic deletion of Menin in mouse mesenchymal stem cells: An experimental and computational analysis. *JBMR Plus*, 2022, 6: e10622.
- [39] Aziz A, Miyake T, Engleka KA, et al. Menin expression modulates mesenchymal cell commitment to the myogenic and osteogenic lineages. *Dev Biol*, 2009, 332: 116–30.
- [40] Xu N, Cho HS, Hackland JOS, et al. Genome-wide CRISPR screen identifies Menin and SUZ12 as regulators of human developmental timing. *Nat Cell Biol*, 2025, 27: 1411–21.
- [41] Troka I, Griffanti G, Canaff L, et al. Effect of Menin deletion in early osteoblast lineage on the mineralization of an *in vitro* 3D osteoid-like dense collagen gel matrix. *Biomimetics (Basel)*, 2022, 7: 101.
- [42] Kanazawa I, Canaff L, Abi Rafeh J, et al. Osteoblast menin regulates bone mass *in vivo*. *J Biol Chem*, 2015, 290: 3910–24.
- [43] Bertolino P, Radovanovic I, Casse H, et al. Genetic ablation of the tumor suppressor menin causes lethality at mid-gestation with defects in multiple organs. *Mech Dev*, 2003, 120: 549–60.
- [44] Liu P, Lee S, Knoll J, et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death Differ*, 2017, 24: 672–82.
- [45] Luzi E, Marini F, Sala SC, et al. Osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells is modulated by the miR-26a targeting of the SMAD1 transcription factor. *J Bone Miner Res*, 2008, 23: 287–95.
- [46] Luzi E, Marini F, Tognarini I, et al. The regulatory network menin-microRNA 26a as a possible target for RNA-based therapy of bone diseases. *Nucleic Acid Ther*, 2012, 22: 103–8.
- [47] Ukon Y, Kaito T, Hirai H, et al. Cellular senescence by loss of *Men1* in osteoblasts is critical for age-related osteoporosis. *Aging Cell*, 2024, 23: e14254.
- [48] Naito J, Kaji H, Sowa H, et al. Menin suppresses osteoblast differentiation by antagonizing the AP-1 factor, JunD. *J Biol Chem*, 2005, 280: 4785–91.
- [49] Kawamata A, Izu Y, Yokoyama H, et al. JunD

- suppresses bone formation and contributes to low bone mass induced by estrogen depletion. *J Cell Biochem*, 2008, 103: 1037–45.
- [50] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423: 337–42.
- [51] Gorbacheva A, Eremkina A, Goliusova D, et al. The role of menin in bone pathology. *Endocr Connect*, 2022, 11: e210494.
- [52] Pylina SV, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. Comparative analysis of bone complications/manifestations in sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2024, 70: 81–90.
- [53] Song A, Chen R, Guan W, et al. Trabecular bone score as a more sensitive tool to evaluate bone involvement in MEN1-related primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109: 135–42.
- [54] Wang W, Nie M, Jiang Y, et al. Impaired geometry, volumetric density, and microstructure of cortical and trabecular bone assessed by HR-pQCT in both sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*, 2020, 31: 165–73.
- [55] Burgess JR, David R, Greenaway TM, et al. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Arch Surg*, 1999, 134: 1119–23.
- [56] Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and mineral metabolism phenotypes in MEN1-related and sporadic primary hyperparathyroidism, before and after parathyroidectomy. *Cells*, 2021, 10: 1895.
- [57] Marini F, Giusti F, Iantomasi T, et al. Bone phenotypes in multiple endocrine neoplasia type 1: survey on the MEN1 Florentine database. *Endocr Connect*, 2022, 11: e210456.
- [58] Giusti F. MEN1 bone complications[M]. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024: 395–413.
- [59] Kooblall KG, Stokes VJ, Shariq OA, et al. miR-3156-5p is downregulated in serum of MEN1 patients and regulates expression of MORF4L2. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29: 557–68.
- [60] Donati S, Aurilia C, Marini F, et al. Serums miR-24-3p and miR-1301-3p as potential biomarkers in MEN1 syndrome. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 5076.
- [61] Mocini E, Picocchi C, Defeudis G, et al. Sarcopenia and osteoporosis. *Gerontology*, 2025, doi: 10.1159/000546501.
- [62] Farr JN, Xu M, Weivoda MM, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med*, 2017, 23: 1072–9.
- [63] Leng L, Yuan Z, Su X, et al. Hypothalamic Menin regulates systemic aging and cognitive decline. *PLoS Biol*, 2023, 21: e3002033.
- [64] 张剑峰, 刘宽荣. 骨恶性肿瘤36例手术治疗临床分析. *山西医药杂志*, 2015, 44: 80–2.
Zhang JF, Liu KR. Clinical analysis of surgical treatment for 36 cases of malignant bone tumors. *Shanxi Med J*, 2015, 44: 80–2.
- [65] 刘艳, 石丽红, 谢新立, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT在未知原发灶肿瘤骨转移诊断中的价值. *中医正骨*, 2020, 32: 39–45.
Liu Y, Shi LH, Xie XL, et al. The diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in bone metastases from tumors of unknown primary origin. *J Tradit Chin Orthop Traumatol*, 2020, 32: 39–45.
- [66] Kleijn TG, Ameline B, Schreuder WH, et al. Classification of fibro-osseous tumors in the craniofacial bones using DNA methylation and copy number alterations. *Mod Pathol*, 2025, 38: 100717.
- [67] Lee S, Liu P, Teinturier R, et al. Deletion of Menin in craniofacial osteogenic cells in mice elicits development of mandibular ossifying fibroma. *Oncogene*, 2018, 37: 616–26.
- [68] Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 5.
- [69] Svoboda LK, Teh SSK, Sud S, et al. Menin regulates the serine biosynthetic pathway in Ewing sarcoma. *J Pathol*, 2018, 245: 324–36.
- [70] Jiménez JA, Apfelbaum AA, Hawkins AG, et al. EWS-FLI1 and Menin converge to regulate ATF4 activity in ewing sarcoma. *Mol Cancer Res*, 2021, 19: 1182–95.
- [71] Dong Z, Liao Z, He Y, et al. Advances in the biological functions and mechanisms of miRNAs in the development of osteosarcoma. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221117386.
- [72] Tian S, Hao ZY, Xu DH, et al. Menin inhibitor MI-503 exhibits potent anti-cancer activity in osteosarcoma. *Sci Rep*, 2025, 15: 7059.
- [73] Zhang Y, Gong R, Liu Y, et al. Ailanthone inhibits proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells by downregulating the serine biosynthetic pathway. *Front Oncol*, 2022, 12: 842406.
- [74] Liang J, Qiao G, Zhang Y, et al. Ailanthone targets the KMT2A-MEN1 complex to suppress lung metastasis of osteosarcoma. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156258.
- [75] 陈微嬉, 项锋, 周建梅. 阻抗力量训练在绝经后骨质疏松女性中的应用效果及对相关指标的影响. *中国妇幼保健*, 2023, 38: 1180–3.
Chen WX, Xiang F, Zhou JM. Application effect of resistance strength training in postmenopausal women with osteoporosis and its influence on related indicators.

- Matern Child Health Care China, 2023, 38: 1180–3.
- [76] 李静, 李堃. 有氧运动改善去卵巢骨质疏松小鼠的骨质流失. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30: 1299–304.
Li J, Li K. Aerobic exercise ameliorates bone loss in ovariectomized osteoporotic mice. Chin J Osteop, 2024, 30: 1299–304.
- [77] 吴程丽, 林欣大. *MEN1*基因对果蝇运动能力的影响. 生物化工, 2017, 3: 28–9+56.
Wu C L, Lin X D. Effect of the *MEN1* gene on motor capacity of *Drosophila*. Biol ChemEng, 2017, 3: 28–29+56.
- [78] Li L, Li A, Zhu L, et al. Roxadustat promotes osteoblast differentiation and prevents estrogen deficiency-induced bone loss by stabilizing HIF-1 α and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. J Orthop Surg Res, 2022, 17: 286.
- [79] 郭一览, 孙朋. Wnt/ β -catenin信号通路在运动调控骨形成中的机制. 生命科学, 2022, 34: 1519–29.
Guo YL, Sun P. Mechanism of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in exercise-regulated bone formation. ChinBull Life Sci, 2022, 34: 1519–29.
- [80] 赵常红, 李世昌, 孙朋, 等. 不同方式运动对生长期大鼠TGF β /BMP信号通路及骨生长的影响. 中国体育科技, 2021, 57: 20–7.
Zhao CH, Li SC, Sun P, et al. Effects of different exercise modes on TGF β /BMP signaling pathway and bone growth in growing rats. China Sport Sci Technol, 2021, 57: 20–7.
- [81] Pantovic A, Krstic A, Janjetovic K, et al. Coordinated time-dependent modulation of AMPK/Akt/mTOR signaling and autophagy controls osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Bone, 2013, 52: 524–31.
- [82] 王金玲, 黄夏荣, 黄福锦, 等. 运动训练对老年大鼠骨质疏松及RANK/RANKL/OPG信号通路的影响. 中国老年学杂志, 2024, 44: 2133–8.
Wang JL, Huang XR, Huang FJ, et al. Effects of exercise training on osteoporosis and RANK/RANKL/OPG signaling pathway in aged rats. Chin J Gerontol, 2024, 44: 2133–8.