

# 梅克尔软骨消亡的分子机制研究进展

刘勇 杨荣涛综述 李祖兵审校

(口腔基础医学省部共建国家重点实验室培育基地和口腔生物医学教育部重点实验室,  
武汉大学口腔医学院 武汉 430079)

[摘要] 梅克尔软骨来源于第一鳃弓,在下颌骨的生长发育、锤骨和砧骨的形成中起重要作用。作为下颌骨早期发育的支架,梅克尔软骨在出生之后逐渐消亡。本文就梅克尔软骨消亡的分子机制作一综述。

[关键词] 梅克尔软骨; 消亡; 分子机制

[中图分类号] R 782 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.016

**Research progress on the molecular mechanisms for the degeneration of Meckel's cartilage** Liu Yong, Yang Rongtao, Li Zubing. [The State Key Laboratory Breeding Base of Basic Science of Stomatology (Hubei-MOST) & Key Laboratory of Oral Biomedicine Ministry of Education, School and Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China]

[Abstract] Meckel's cartilage which is derived from the first branchial arch plays an important role during the development and growth of the mandible and also the morphology of malleus and incus. As a supporting bar for the mandibular early development, the intermediate region of Meckel's cartilage gradually degenerated after birth. This paper aimed to review the molecular mechanisms of the degeneration of Meckel's cartilage.

[Key words] Meckel's cartilage; degeneration; molecular mechanisms

梅克尔软骨起源于神经嵴细胞,由第一鳃弓的外胚间充质分化而来。它先以一对杆状透明软骨的形式出现,为下颌骨骨化前的下颌突生长起到支持和引导作用,从而有利于颅底关节的建立,在下颌骨发育过程中引导下颌骨前后向及横向的发育。随后,梅克尔软骨双侧融合,进一步在下颌骨的生长发育中发挥作用,其各部分转化为其他组织或是消亡<sup>[1]</sup>。

## 1 梅克尔软骨的发生发育

在颅颌面的发育过程中,外胚层的神经嵴细胞增殖形成第一鳃弓后,位于第一鳃弓的间充质细胞开始凝集分化呈软骨细胞,即梅克尔软骨<sup>[2]</sup>。此时梅克尔软骨为一对杆状透明软骨。随后,分别位于两侧第一鳃弓的梅克尔软骨前端融合,形成整体,为下颌骨的生长发育提供支撑。随着梅克尔软骨和下颌骨的进一步发育,梅克尔软骨的

不同部位显示出不同的作用及转归,前部融合后通过软骨内成骨形成下颌骨的正中联合,后部同样以软骨内成骨转化为听小骨中的锤骨和砧骨,而中间部分在出生后不久消亡<sup>[1]</sup>。

## 2 梅克尔软骨消亡的分子机制

梅克尔软骨消亡是一个多因素参与的复杂过程,不仅涉及离子扩散,细胞间的相互作用及激素调控,更涉及许多信号通路的分子调控,如基质金属蛋白酶(matrix metallo-proteinase, MMP)家族、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)家族、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)家族、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体-配体家族,即核受体活化因子- $\kappa$ B配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)等生长因子,白细胞介素(interleukin, IL)等炎症因子及肿瘤抑制因子 P53、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)等。

### 2.1 MMP 在梅克尔软骨消亡中的作用

MMP 是金属内肽酶家族中的一员,该家族均

[收稿日期] 2011-12-06; [修回日期] 2012-02-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30872892)

[作者简介] 刘勇(1984—),男,山东人,硕士

[通讯作者] 李祖兵, Tel: 027-87686215

含有催化锌指结合的结构域,具有降解胞外基质各种成分的功能,对胚胎发育期、生理性重建期和病理状态下的间质胶原基质均有降解作用<sup>[3]</sup>。研究发现,软骨细胞表达包括 MMP-1 在内的胶原酶,在骨重建中有重要作用<sup>[4]</sup>。MMP 和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue-inhibitor of metalloproteinase, TIMP)-1 在颌骨发育中的作用研究较少,其研究结果也颇具争议,普遍的观点是不同亚类的 MMP 对不同部位的软骨组织的作用不同,对软骨基质的降解能力亦不同。Sakakura 等<sup>[5]</sup>认为梅克尔软骨细胞分泌的 MMP 与梅克尔软骨的发育、钙化和消亡密切相关。有学者<sup>[6]</sup>通过免疫组织化学方法和免疫电子显微镜发现 MMP-1 在梅克尔软骨早期成熟的软骨细胞到晚期的肥大软骨细胞均有表达, MMP-1 的表达与 TIMP-1 抑制作用的消失密切相关。各分化时期的梅克尔软骨的软骨细胞均有 MMP-2 表达, MMP-9、13、14 在梅克尔软骨的软骨细胞中有不同程度的表达, MMP-2 在梅克尔软骨周围的软骨膜中高度表达, MMP-13 降解梅克尔软骨的 I、II 及 III 型胶原,使软骨蛋白多糖聚集,并可以激活 MMP-9,而且 MMP-9 和 14 主要在梅克尔软骨的软骨细胞周围聚集,这与 Sakakura<sup>[7]</sup>后来通过免疫组织化学方法对不同时期梅克尔软骨 MMP 表达特点认为的 MMP 有助于梅克尔软骨胞外基质降解的观点一致。可见同一软骨不同时期的软骨细胞表达的 MMP 种类和量均不同,这可能是与它们之间存在的级联反应不同有关。这些结论与其他学者<sup>[8]</sup>认为的梅克尔软骨基质的吸收是受梅克尔软骨细胞自身消亡调控的而不是始于外部吸收的结论一致。

## 2.2 巨噬细胞在梅克尔软骨消亡中的作用

IL-1 可以激活 MMP 和其他酶的合成与活化,这些酶与骨组织破坏有关<sup>[9]</sup>, IL-1 $\beta$  可以诱导除 MMP-2 以外的 MMP 的表达。此外,人工合成的 IL-1 可以使软骨潜在的金属蛋白酶分泌量增加<sup>[10]</sup>,因此软骨降解时软骨细胞的功能可能受到 IL-1 调控。风湿性关节炎和骨关节炎时 IL-1 刺激 MMP 及其他酶的合成并激活其功能,此时蛋白聚糖和 I 型胶原的分泌量较正常软骨细胞少。此外, IL-1 $\beta$  诱导软骨细胞产生基质降解蛋白酶和 I 型胶原。Tsuzurahara 等<sup>[11]</sup>通过组织学和免疫组织化学等方法研究下颌骨发育过程中梅克尔软骨基质的变化,发现巨噬细胞可以刺激软骨实质部分的降解。随着下颌骨的发育,梅克尔软骨中间部分中

巨噬细胞的数量增加,巨噬细胞分泌的 IL-1 $\beta$  可能诱导梅克尔软骨中间部分的降解,巨噬细胞分泌的 IL-1 $\beta$  同时诱导软骨细胞自分泌 IL-1 $\beta$ ,软骨细胞的自分泌作用使 MMP-9 和 13 的分泌量增加,也使 I 型胶原合成量增加,这些级联作用均可能导致了梅克尔软骨的消亡<sup>[12]</sup>。

## 2.3 RANKL 和 OPG 在梅克尔软骨消亡中的作用

RANKL 是膜相关 TNF 子配体家族中的一员,在破骨细胞和破骨祖细胞中表达。OPG 是 TNF 受体家族中一员,由成骨细胞和骨髓干细胞分泌而来。OPG 可以与 RANKL 结合,进而抑制 RANK-RANKL 间的作用。最近发现 RANKL 和 OPG 在生长板和有骨形成能力的软骨原基的软骨细胞高度表达<sup>[13]</sup>。

RANKL/OPG 在软骨细胞分化和软骨内成骨过程中破骨细胞的形成方面有重要作用。Sakakura 等<sup>[14]</sup>通过组织学实验观察到梅克尔软骨的软骨细胞在成熟期高度表达 RANKL 和 OPG。切牙的生长发育可以调控局部 RANKL/OPG 分布而有助于梅克尔软骨中部的消亡,该途径是通过牙囊及骨膜的成骨细胞中 RANKL 和 OPG 的时空表达来实现激活梅克尔软骨消亡。中间部分的梅克尔软骨外侧的破骨细胞在 OPG 表达不足或不表达时,TRAP 阳性细胞吸附至软骨膜而有助于该处梅克尔软骨的消亡。梅克尔软骨的软骨细胞中 RANKL 和 OPG 的表达在软骨细胞的成熟和梅克尔软骨中间部分破软骨细胞功能的发挥方面有重要作用。

## 2.4 P53 和 HSP 在梅克尔软骨消亡中的作用

P53 是肿瘤抑制蛋白的一种,与细胞的死亡、凋亡密切相关,还可调控胞内 DNA 的降解和变异,此外, P53 可以与热休克蛋白结合调控细胞的功能。热休克蛋白在细胞内蛋白的成熟、细胞增殖及凋亡方面有重要作用<sup>[15]</sup>。P53 和 HSP70 在软骨细胞凋亡时一般特异性降低从而抑制细胞的凋亡,而有学者<sup>[16]</sup>发现梅克尔软骨发育过程中持续表达 P53 和 HSP70,只是它们主要位于肥大的软骨细胞的细胞核上,它们的表达没有时空特异性,与梅克尔软骨的凋亡没有直接关系,这也是梅克尔软骨不同于其他软骨之处。

## 2.5 其他可能与梅克尔软骨消亡有关的分子机制

Nel 样 1 型分子(Nel-like-1, Nell-1)最先从人胎 cDNA 文库中分离出来。研究表明,该基因编码的蛋白可以促进成骨细胞的分化和矿化,骨钙素和骨桥蛋白的 RNA 转录上调,同时细胞增殖

被抑制。细胞分化、增殖、矿化的过程与凋亡密切相关<sup>[17]</sup>。软骨细胞在分化成为成熟的表型之后，开始进入程序性细胞死亡，即开始凋亡。免疫组化研究显示，Nell-1 在梅克尔软骨有表达，同时 Zhang 等<sup>[18]</sup>通过 Nell-1 过表达模型验证了其在成骨细胞和软骨细胞分化和凋亡过程中的作用，表明 Nell-1 在梅克尔软骨中间部分的消亡过程中也存在作用。

### 3 梅克尔软骨的功能

梅克尔软骨虽然只是短暂存在但却有重要作用。梅克尔软骨不仅为下颌骨发育提供支撑，还可以引导下颌骨的前后、内外及横向生长发育，由梅克尔软骨发育而来的蝶下颌韧带在维持下颌稳定方面也具有重要作用。梅克尔软骨发育而来的锤骨和砧骨是听小骨不可或缺的部分，对听觉的传导有重要作用，此外梅克尔软骨的融合有助于舌和颅骨的发育<sup>[1, 49]</sup>。

### 4 梅克尔软骨研究前景

梅克尔软骨是下颌骨发育过程中不可或缺的，其消亡机制值得人们深入研究。在梅克尔软骨消亡的过程中，梅克尔软骨内部的因子、细胞外基质的影响及周围环境的相互作用都对梅克尔软骨的消亡起作用，对其消亡分子机制的进一步研究，将有助于揭示下颌骨发育的详细过程，以及此过程中梅克尔软骨与下颌骨发育的具体关系。

### 5 参考文献

[1] Amano O, Doi T, Yamada T, et al. Meckel's cartilage: Discovery, embryology and evolution[J]. J Oral Biosci, 2010, 52(2):125-135.

[2] Eames BF, Schneider RA. The genesis of cartilage size and shape during development and evolution[J]. Development, 2008, 135(23):3947-3958.

[3] Krane SM, Inada M. Matrix metalloproteinases and bone[J]. Bone, 2008, 43(1):7-18.

[4] Bord S, Horner A, Hembry RM, et al. Distribution of matrix metalloproteinases and their inhibitor, TIMP-1, in developing human osteophytic bone[J]. J Anat, 1997, 191(Pt 1):39-48.

[5] Sakakura Y, Hosokawa Y, Tsuruga E, et al. Contributions of matrix metalloproteinases toward Meckel's cartilage resorption in mice Immunohistochemical studies, including comparisons with developing endochondral bones[J]. Cell Tissue Res, 2007, 328(1):137-151.

[6] Ishizeki K, Nawa T. Further evidence for secretion of matrix metalloproteinase-1 by Meckel's chondrocytes during degradation of the extracellular matrix[J]. Tissue Cell, 2000, 32(3):207-215.

[7] Sakakura Y. Role of matrix metalloproteinases in extracellular matrix disintegration of Meckel's cartilage in mice[J]. J Oral Biosci, 2010, 52(2):143-149.

[8] Lozito TP, Tuan RS. Mesenchymal stem cells inhibit both endogenous and exogenous MMPs via secreted TIMPs[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(2):385-396.

[9] Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, et al. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation[J]. Vitam Horm, 2006, 74:371-403.

[10] Fan Z, Bau B, Yang H, et al. Freshly isolated osteoarthritic chondrocytes are catabolically more active than normal chondrocytes, but less responsive to catabolic stimulation with interleukin-1beta[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(1):136-143.

[11] Tsururahara F, Soeta S, Kawawa T, et al. The role of macrophages in the disappearance of Meckel's cartilage during mandibular development in mice[J]. Acta Histochem, 2011, 113(2):194-200.

[12] Tsururahara F, Nakamura M. Macrophages are key cells for the initiation of Meckel's cartilage disappearance[J]. J Oral Biosci, 2010, 52(2):150-154.

[13] Wada, T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease[J]. Trends Mol Med, 2006, 12(1):17-25.

[14] Sakakura Y, Tsuruga E, Irie K, et al. Immunolocalization of receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) and osteoprotegerin(OPG) in Meckel's cartilage compared with developing endochondral bones in mice[J]. J Anat, 2005, 207(4):325-337.

[15] Niu G, Chen X. From protein-protein interaction to therapy response: Molecular imaging of heat shock proteins[J]. Eur J Radiol, 2009, 70(2):294-304.

[16] Trichilis A, Wroblewski J. Expression of p53 and hsp70 in relation to apoptosis during Meckel's cartilage development in the mouse[J]. Anat Embryol(Berl), 1997, 196(2):107-113.

[17] Zhang X, Zara J, Siu RK, et al. The role of NELL-1, a growth factor associated with craniosynostosis, in promoting bone regeneration[J]. J Dent Res, 2010, 89(9):865-878.

[18] Zhang X, Carpenter D, Bokui N, et al. Overexpression of Nell-1, a craniosynostosis-associated gene, induces apoptosis in osteoblasts during craniofacial development[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(12):2126-2134.

[19] Ji Q, Luo ZX, Zhang X, et al. Evolutionary development of the middle ear in mesozoic therian mammals[J]. Science, 2009, 326(5950):278-281.

(本文编辑 骆筱秋)