Остеокластын ялгаран хөгжил, үйл ажиллагаанд фолийн хүчил түүний аналогийн үзүүлэх нөлөөллийн судлагдсан байдал

Н.Шижир[1,2], З.Мөнхжаргал[2,3], Б.Журамт[1], А.Авирмэд[1], С.Энэбиш[1], О.Эрдэнэзаяа[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Анатомийн тэнхим
[2]АШУҮИС, Эрдмийн сургууль
[3]Улаанбаатар Төмөр замын эмнэлэг
Цахим хаяг: shijir@mnums.edu.mn, Утас:88054885

Түлхүүр үг:

Яс устгагч эс
Витамин B9
TRAP будаг
NFATc1

Товч утга: Фолийн хүчил нь усанд уусдаг В витамин бөгөөд птеридин, пара-аминбензойны хүчил, глутамины хүчил 3-аас тогтсон птероилглутамины хүчил юм. Аливаа витамин болон бага молекулт органик нэгдэл эсийн гадаргуу болон бөөмд байрлах өвөрмөц рецепторoор дамжин эсэд нэвтрэх эсвэл аддаптор уургийг идэвхжүүлэх замаар эсийн дотоод дохио дамжилтанд оролцдог. Фолийн хүчил ДНХ-ийн нийлэгжилтэд оролцохоос гадна ясны эсийн харилцан үйлчлэл тэр дундаа остеокластын ялгаран хөгжил, идэвхжилд хэрхэн нөлөөлдөг нь анхаарал татаж байна. Бид остеокластын үйл ажиллагаанд фолийн хүчлийн үзүүлэх нөлөөг судалсан бүтээлүүдийн тоймыг цуглуулан танилцаж дүн шинжилгээ хийлээ. 1) Остеокластийн ялгаран хөгжил, идэвхжилийн молекул механизмийн талаар нягтлан уншихад NFATc1, c-Fos трансприкцийн хүчин зүйл голлох үүрэгтэй оролцдог байна. 2) Эмнэлзүйн болон in vivo туршилт судалгаагаар фолийн хүчил остеокластад үзүүлэх нөлөөллийн тоймд дүн шинжилгээ хийхэд фолийн хүчил остеокластын ялгаран хөгжил, идэвхжилд оролцдог бөгөөд дарангуйлдаг байх магадлалтай байна. 3) Остеокластын дохио дамжилтын молекулуудад үзүүлэх фолийн хүчлийн нөлөөллийн тоймд дүн шинжилгээ хийхэд фолийн хүчил эсийн дохио дамжилтын MAPK, NFκB, c-Fos зэрэг уурагт үйлчилснээр эсвэл эсийн исэлдэн-ангижрах урвалд оролцсоноор остеокластын дотоод дохио дамжилтанд нөлөөлөх боломжтой юм. Гэвч фолийн хүчил остеокластын дохио дамжилтад шууд нөлөөлдөг эсэх нь тодорхойгүй байна.

Үндэслэл: Фолийн хүчил (ФХ) нь усанд уусдаг В витамин бөгөөд птеридин, пара-аминбензойны хүчил, глутамины хүчил 3-аас тогтсон птероилглутамины хүчил (птеройлмоноглутамат) юм. Хоол хүнсээр орж ирсэн фолийн хүчлийн тал хувь нь нарийн гэдсээр бие махбодод шимэгддэг.[1] Фолийн хүчлийн зөөвөрлөгч буюу рецептор 4 төрөл байх бөгөөд рецептор бета нь ихэс мөн моноцит, макрофаг эсийн гадаргууд, альфа рецептор хучуур эсийн гадаргууд илэрнэ (Zhao R, 2011). ФХ бие мах бодид ДНХ-ийн нийлэгжилтэнд чухал үүрэгтэй оролцдог бөгөөд түүний үйлчлэлийн механизмийг эд, эс, молекулын түвшинд судалсаар байна.[2-4]

Аливаа витамин болон бага молекулт органик нэгдэл эсийн гадаргуу болон бөөмд байрлах өвөрмөц рецепторoор дамжин эсэд нэвтрэх эсвэл аддаптор уургийг идэвхжүүлэх замаар эсийн дотоод дохио дамжилтанд оролцдог.[5]

Эмнэлзүй болон туршилт судалгаануудын үр дүнгээр харахад эрсдэлт бүлгийн хүмүүст фолийн

хүчил нэмэлтээр хэрэглэх нь яс сийрэгжилтийн эрсдэлийг бууруулдаг.[5,6] Фолийн хүчлийн идэвхтэй хэлбэр фолиний хүчил нь метотрексат эмчилгээний улмаас үүссэн яс сийрэгжилтийг бууруулдгийг эмнэлзүйд болон хархны гөлчгийний судалгаагаар үзүүлсэн байна.[7] Ясны эд яс үүсгэгч буюу остеобласт ба яс устгагч буюу остеокласт эсийн харилцан тэнцвэрт байдалд оршдог. Остеокласт нь моноцитын гаралтай эс бөгөөд эдэд очиж ялгаран хөгжих, идэвхжихэд остеобластын молекулын зохицуулга чухал оролцоотой байдаг.[5] Фолийн хүчил ДНХ-ийн нийлэгжилтэд оролцохоос гадна ясны эсийн харилцан үйлчлэл тэр дундаа остеокластын ялгаран хөгжил, идэвхжилд хэрхэн нөлөөлдөг нь анхаарал татаж байна.

Зорилго: Остеокластын ялгаран хөгжилтөд фолийн хүчлийн (витамин B9) үзүүлэх нөлөөг судалсан бүтээлүүдийн тоймыг цуглуулан танилцаж дүн шинжилгээ хийх.

Зорилт:

1. Остеокластийн ялгаран хөгжил, идэвхжилийн молекул механизмд дүн шинжилгээ хийх
2. Эмнэлзүйн болон in vivo туршилт судалгаагаар фолийн хүчил остеокластад үзүүлэх нөлөөллийн тоймд дүн шинжилгээ хийх
3. Остеокластын дохио дамжилтын молекулуудад үзүүлэх фолийн хүчилийн нөлөөллийн тоймд дүн шинжилгээ хийх

Арга аргачлал: Thomson Reuters, PubMed-central database, google scholar зэрэг цахим эх сурвалжид нийтлэгдсэн остеокласт түүний ялгаран хөгжилд ФХ-ийн үзүүлэх нөлөөг судалсан бүтээлүүдийн тоймтой эх зохиол судлалын аргаар танилцаж дүгнэлт хийв. Ингэхдээ холбогдох судалгааг дараах загварыг ашиглан тодорхойлсон болно: 1-р жагсаалтын нэг үгийг 2-р жагсаалтын үгтэй хослуулах хайлт хийв. **Жагсаалт 1:** NFATc1, c-Fos, NFκB, MAPK, остеокласт, остеокластогенез. **Жагсаалт 2:** фолийн хүчил, фолат. Бид нийт 300 гаруй бүтээлийг сонгож дүн шинжилгээ хийлээ. Бид энэхүү судалгааг хийхдээ АШУҮИС-ийн судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооноос зохих зөвшөөрөл (№20/6-02) авсны үндсэн дээр хийж гүйцэтгэсэн болно.

Үр дүн:

1. Остеокластын биологи: Яс нь ясны ялтас, ясны эсүүдээс бүтнэ. Ясанд яс үүсгэгч (остеобласт), яс уусгагч (остеокласт), ясны эс, остеогенийн эс гэсэн үндсэн 4 төрлийн эс байна. Аливаа яс гадуураа хальсаар хучигдсан байдаг ба энэхүү хальсны дотор давхрагад нэг эгнээ остеобласт эс байрлана. Энэ эсээс ясны үндсэн эс үүсэх бөгөөд ясны цавуулаг ширхгийг үүсгэж ясыг төлжүүлж тэжээлээр хангадаг. Яс хугарсан үед түүний идэвх хэд дахин ихэсдэг. Яс устгагч эс буюу остеокласт нь ясны нөхөн төлжилтөнд чухал үүрэгтэй бөгөөд буруу ургасан ясыг хайлуулж хэвийн хэлбэрт нь оруулдаг эс юм. Остеокласт эс цусны моноцит-макрофагийн гаралтай бөгөөд остеобласт эсийн шууд нөлөөн дор ялгарч хөгждөг. Цуснаас ясанд нүүдлэн ирсэн макрофагаас остеокласт ялгаран хөгждөг. Ингэхдээ урьдал остеокласт, бие гүйцсэн остеокласт, идэвхжсэн остеокласт гэсэн үе шатыг дамжиж идэвхждэг.[8]

Остеокластын ялгаран хөгжил: Остеокластын ялгаран хөгжилд бөөмийн каппа Б хүчин зүйлийг идэвхжүүлэгч рецептор (RANK-Receptor Activator of Nuclear Factor-κB)-ийн лиганд (RANKL) ба макрофаг омог идэвхжүүлэгч хүчин зүйл (M-CSF-Macrophage colony stimulating factor) гол үүрэгтэй. Эдгээр уургуудыг остеобласт өөрийнхөө гадаргуу дээр болон эс завсрын бодист ялгаруулж остеокласт ялгаран хөгжих замыг эхлүүлж чиглүүлж удирддаг. Макрофаг эсийн гадаргууд RANK буюу RANKL-ийн рецептор, M-CSFR буюу M-CSF-ийн рецептор илэрдэг. RANKL ба RANK холбогдсоноор эсийн доторх дохио дамжилтын замууд (NFκB, MAPK) идэвхжиж остеокласт үүсгэх өвөрмөц транскрипцийн хүчин зүйл (cFos, NFATc1) нийлэгжиж остеокластын урьдал эс улмаар остеокласт ялгаран хөгждөг. M-CSF өөрийн рецептороор дамжуулан макрофагийг идэвхжүүлснээр эсийн олшрол, өсөлт нэмэгдэхийн зэрэгцээ амьд үлдэх чадвар ихэссээр бие гүйцсэн олон бөөмт остеокласт эс үүсэх нөхцлийг бүрдүүлдэг. Цаашлаад остеокластын идэвжилтэнд эрэгээр нөлөөлж яс хайлуулах идэвхийг ихэсгэнэ.[5]

Остеокластын идэвхжил: Бие гүйцсэн остеокласт нь олон бөөмтэй сийвэндээ лизосом олноор агуулсан аврага эс бөгөөд түүний идэвхжил ясыг хайлуулдаг. Остеокластын цитоплазмд карбоангидраз II ферментийн оролцоотойгоор нүүрсхүчлийн хий ба уснаас нүүрсний хүчил (H2CO3) үүсч энэ нь амархан задарч улмаар устөрөгчийн ион (H+) ба бикарбонатын ионыг (HCO3) үүсгэдэг. Үүссэн устөрөгчийн ион (H+) идэвхтэй тээвэрлэлтийн замаар устөрөгчийн ионы шахуурга уургийн тусламжтай (АТФаза) остеокластын уусгах хэсэг рүү чөлөөлөгдөн ясны гадаргуугийн хүчиллэгийг ихэсгэнэ. Электрон саармагжуулах үйл ажиллагааны үр дүнд эсийн мембраны хлорын ионы (Cl-) суваг уураг ажиллагаанд орж остеокластын цитоплазмаас хлорын ионыг (Cl-) уусгах хэсэг рүү чөлөөлнө. Уусгах хэсгийн хүчиллэг ихэссэнээр ясны нягтаршлыг бүрдүүлдэг, эрдсийн үндсэн бодис болох гидрооксиапатит (Ca3(PO4)2Ca(OH)2) нь кальцийн ион (Ca2+), фосфатын ион PO43-, ус болж задралд ордог. Лизосомоос катепсин К, цистейн протеаза, металлопротеаза агуулсан мөхлөг уусгэх хэсэг рүү ялгарч ясны эдийн коллаген ширхэгийг задлан ясыг уусгадаг. Ингэж хугарч гэмтсэн яс буруу бороололтын хэсгээс салж хэвийн хэлбэртээ ордог.[5]

Остеокласт үүсэх явцад эрэг болон сөрөг нөлөө үзүүлдэг олон арван уураг, молекулууд байдаг. Тухайлбал остеопротегерин (OPG), интерферон бета остеокласт үүсэлтийг дарангуйлдаг, харин кальцийн ион, витамин Д, хавдар үхжлийн альфа хүчин зүйл (TNFα) зэрэг нь идэвхжүүлэх нөлөөтэй.

2. Фолийн хүчил остеокластын үйл ажиллагаанд нөлөөлөх нь: Жирэмсний бүх саруудад ФХ нэмэлтээр хэрэглэх нь ургийн ясны хөгжлийг дэмжиж, остеокластын идэвхийн маркеруудыг бууруулж байсан

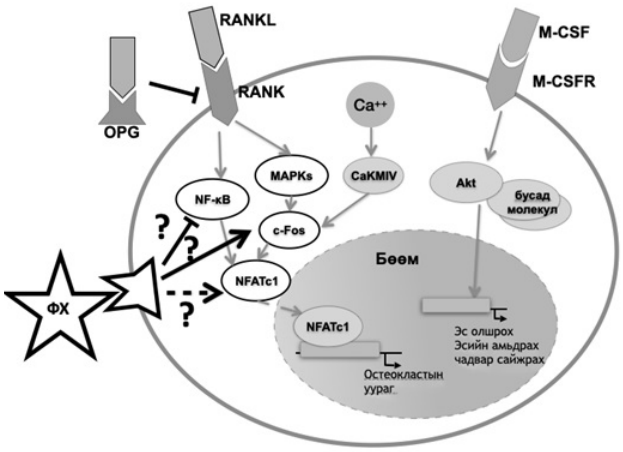
байна.[9] Мөн насанд хүрсэн эрсдэл бүлгийн хүмүүст (цус харвалтын дараах үе, цэвэршилтийн насны эмэгтэй) ФХ-ийн нэмэлт хэрэглээ нь яс хугарлын тохиолдлыг багасгасан судалгаа байна.[6] Фолийн хүчлийн аналоги идэвхтэй хэлбэр болох фолиний хүчил нь метотрексат эмчилгээний улмаас яс сийрэгжилтийг бууруулдгийг эмнэлзүйд болон хархны гөлчгийний судалгаагаар үзүүлсэн байна.[7,10] Мөн тахианы хөврөлд дексаметазоноор үүсгэсэн ясны хөгжлийг дарангуйлах загварт ФХ нэмэлтээр өгөхөд нугалмын ясжилтыг түргэсгэж ясны нягт ихэсч байгаа нь тогтоогджээ.[11] Остеобластын идэвхийг нэмэх, остеокластын тоог бууруулж харханд оёдлоор үүсгэсэн периодонтитын загварт түүшний ясны хайлалтыг бууруулсан.[12,13] Дээрхээс дүгнэхэд ФХ ясны хөгжлийг дэмждэг, яс сийрэгжилтийн эрсдэлийг бууруулдаг нь харагдаж байна.

Нөгөө талаас В витамины бууралт нь остеокластийн идэвхийг ихэсгэдэг болохыг насанд хүрсэн эрэгтэй хүний захын цусны макрофагаас остеокласт үүсгэн судлан тогтоожээ.[14] Энэ судалгаагаар өсгөврийн орчинд В витамины (В12, В6, фолийн хүчил) агууламжийг бууруулснаар остеокластын яс хайлуулах идэвх ихэсч байгааг тогтоосон бөгөөд эдгээрээс зөвхөн фолийн хүчлийг бууруулснаар TRAP эерэг остеокласт эс үүсэлт ихэсч байсан байна. Энэ нь ФХ остеокласт үүсэх явцад шууд оролцоотойг илтгэж байна.

3. Фолийн хүчил остеокластын дотоод дохио дамжилтын молекулд үзүүлэх нөлөө: Остеокластын ялгаран хөгжлийн транскрипцийн хүчин зүйлүүд болох NFATc1, cFos-ийн идэвхжил, нийлэгжилд үзүүлэх ФХ-ийн үйлдлийн талаар хөөн судлахад NFATc1-д үзүүлэх нөлөөллийн талаар мэдээлэл олдоогүй бөгөөд харин ФХ-ээр өдөөсөн бөөрний гэмтлийн эхний 3 цагт c-Fos-ийн мРНХ ихэсдгийг туршилтын хулгана, бөөрний эсийн өсгөвөрт тогтоосон байна.[15]

RANK-ийн дохио дамжилтын молекул болох MAPK, NFκB транкрипцийн хүчин зүйлд үзүүлэх нөлөөллийг хайхад RAW264.7 эсэд фолийн хүчлийг 10-40 мкг/мл тунгаар хэрэглэхэд липополисахаридаар өдөөгдсөн транскрипцийн хүчин зүйл MAPK, NFκB болон үрэвслийн цитокины (TNFα, IL1β) ялгаралтыг дарангуйлж байгаа нь тогтоогджээ.[16]

Остеокластыг ФХ бууруулсан орчинд өсгөвөрлөхөд остеокластын яс хайлуулах идэвх ФХ-ээр үйлчилсэн остеокласттай харьцуулахад илэрхий ихэсч байжээ. Энэ нь эсийн доторх гомоцистеиныг ихэсгэж байсан нь нөлөөлсөн байж болно.[14] Мөн ФХ ясны эсэд азотын дан ислийн нөөцийг ихэсгэж ясны нягтралыг зохицуулдаг байх боломжтой гэжээ.[17] Дээрхээс үзэхэд ФХ нь MAPK, NFκB, c-Fos зэрэг уурагт үйлчилснээр эсвэл эсийн исэлдэн-ангижрах урвалд оролцсоноор остеокластын дотоод дохио дамжилтанд нөлөөлөх боломжтой юм. (Зураг 1)



Зураг 1. Остеокластын дохио дамжилтанд үзүүлэх фолийн хүчлийн үйлчлэлийн механизм (таамаглал).

Фолийн хүчил эсийн дохио дамжилтын уургууд болох MAPK, NFκB-г хориглох, c-Fos уургийн нийлэгжилтэд нөлөөлөх үйлдэл үзүүлэх магадлалтай, харин остеокластын трансприкцийн хүчин зүйл NFATc1-д хэрхэн нөлөөлдөг нь тодорхойгүй байна.

Дүгнэлт:

1. Остеокластын ялгаран хөгжилд NFATc1, c-Fos трансприкцийн хүчин зүйл голлох үүрэгтэй ороцлдог
2. In vivo, in vitro судалгаагаар ФХ остеокластын ялгаран хөгжил, идэвхжилд оролцдог бөгөөд дарангуйлдаг байх магадлалтай байна
3. ФХ остеокластын дохио дамжилтад шууд нөлөөлдөг эсэх нь тодорхойгүй байна.

Ном зүй:

1. *Matherly, L.H. & Goldman, D.I. (2003). Membrane transport of folates. Vitam Horm, Vol. 66, pp. 403–456.*
2. *Konings EJ, Roomans HH, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WH, van den Brandt PA. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. Am J Clin Nutr 2001; 73:765–76.*
3. *National Food Survey Committee. National Food Survey 2000: annual report on food expenditure, consumption and nutrient intakes. London, United Kingdom: Ministry of Agriculture Fisheries and Food, 2000;161.*
4. *Tucker KL, Selhub J, Rosenberg IH, WilsonPWF.Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the FraminghamHeart Study. J Nutr 1996;126:3025–31.*
5. *Erdenezaya O, Shijir N, Munkhjargal Z, Juramt B, Avirmed A, Enebish S. Vitamin Regulation of Osteoclast Differentiation. Cent Asian J Med Sci 2020 Sep; 6(3):114-28*
6. *Dai Z, Koh WP. B-vitamins and bone health--a review of the current evidence. Nutrients. 2015 May 7;7(5):3322-46. doi: 10.3390/nu7053322. PMID: 25961321; PMCID: PMC4446754.*
7. *Fan CM, Foster BK, Hui SK, Xian CJ. Prevention of bone growth defects, increased bone resorption and marrow adiposity with folinic acid in rats receiving long-term methotrexate. PLoS One. 2012; 7(10):e46915. doi: 10.1371/journal.pone.0046915. Epub 2012 Oct 5. PubMed PMID: 23071661; PubMed Central PMCID: PMC3465278.*

8. О.Эрдэнэзаяа, Х.Пүрэвсүрэн, А.Авирмэд, Д.Амгаланбаатар. Яс сийрэгжих өвчин, Шинжлэх ухаан амьдрал. 2018.1 (348) 47-52х
9. Hossein-nezhad, A., Mirzaei, K., Maghbooli, Z. et al. The influence of folic acid supplementation on maternal and fetal bone turnover. J Bone Miner Metab 29, 186–192 (2011). https://doi.org/10.1007/s00774-010-0205-0
10. Raghu Nadhanan R, Fan CM, Su YW, Howe PR, Xian CJ. Fish oil in comparison to folinic acid for protection against adverse effects of methotrexate chemotherapy on bone. J Orthop Res. 2014 Apr;32(4):587-96. doi: 10.1002/jor.22565. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24346859.
11. Cai H, Lin L, Wang G, Berman Z, Yang X, Cheng X. Folic acid rescues corticosteroidinduced vertebral malformations in chick embryos through targeting TGF-β signaling. J Cell Physiol. 2020 Apr 23. doi: 10.1002/jcp.29707. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32324263
12. Mohammadi A, Omrani L, Omrani LR, Kiani F, Eshraghian A, Azizi Z, Omrani GR. Protective effect of folic acid on cyclosporine-induced bone loss in rats. Transpl Int. 2012 Jan;25(1):127-33. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01375.x. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22039919.
13. Akpınar A, Karakan NC, Alpan AL, Dogan SSA, Goze F, Poyraz O. Comparative effects of riboflavin, nicotinamide and folic acid on alveolar bone loss: A morphometric and histopathologic study in rats. Srp Arh Celok Lek. 2016 May-Jun;144(5-6):273-9. doi: 10.2298/sarh1606273a. PMID: 29648744.
14. Herrmann M, Schmidt J, Umanskaya N, Colaianni G, Al Marrawi F, Widmann T, Zallone A, Wildemann B, Herrmann W. Stimulation of osteoclast activity by low B-vitamin concentrations. Bone. 2007 Oct;41(4):584-91. doi: 10.1016/j.bone.2007.06.005. Epub 2007 Jun 21. PMID: 17681876.
15. Rankin CA, Grantham JJ, Calvet JP. C-fos expression is hypersensitive to serum-stimulation in cultured cystic kidney cells from the C57BL/6J-cpk mouse. J Cell Physiol. 1992 Sep;152(3):578-86. doi: 10.1002/jcp.1041520318. PMID: 1506416.
16. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. Annu Rev Pathol. 2011;6:121-45. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130203. PMID: 20936937; PMCID: PMC3571087.
17. McCarty MF. Supplemental arginine and high-dose folate may promote bone health by supporting the activity of en¬dothelial-type nitric oxide synthase in bone. Med Hypothe¬ses 2005; 64(5): 1030-3.

Literal review: the effect of folic acid and its analogy on differentiation and activation of osteoclast

Shijir N[1,2], Munkhjargal Z[2,3], Juramt B[1], Avirmed A[1], Enebish S[1], Erdenezaya O[1]

[1]Department of Anatomy, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Graduate School, MNUMS
[3]Ulaanbaatar Railway Hospital, Ulaanbaatar
Email:shijir@mnums.edu.mn, Tel:88054885

Folic acid is a water-soluble B vitamin and composed of pteridine, para-aminobenzoic acid, and glutamic acid. A vitamin or a small-molecule organic compound stimulates some molecules of adaptor or signal transduction through binding its specific receptor on the cell surface or nuclear. In addition to its involvement in DNA synthesis, folic acid has been shown to affect bone cell interactions, including osteoclast differentiation and activation. We have reviewed and analyzed a study of the effects of folic acid on osteoclast function. 1) NFATc1 and c-Fos transcription port factors play a key role in the study of the molecular mechanisms of osteoclast differentiation and activation. 2) In an overview of the effects of folic acid on osteoclasts in clinical and in vivo experiments, suggested that folic acid is involved in and inhibits osteoclast differentiation. 3) An overview of the effects of folic acid on osteoclastogenic signaling molecules suggests that folic acid may affect intracellular signaling by acting on cellular signaling proteins such as MAPK, NFκB, c-Fos, or by participating in cell oxidation-reduction reactions. However, it is unclear whether folic acid directly affects osteoclastic signal transduction.

Keywords: osteoclast, vitamin B9, TRAP staining, NFATc1