基础研究焦点

摘要题目： 空间转录组学揭示了 ADGRG6 和 SOX9 的相互作用在维持出生后软骨细胞命运和其在生长板中存活中的作用。

https://www.ors.org/transactions/2024/12.pdf

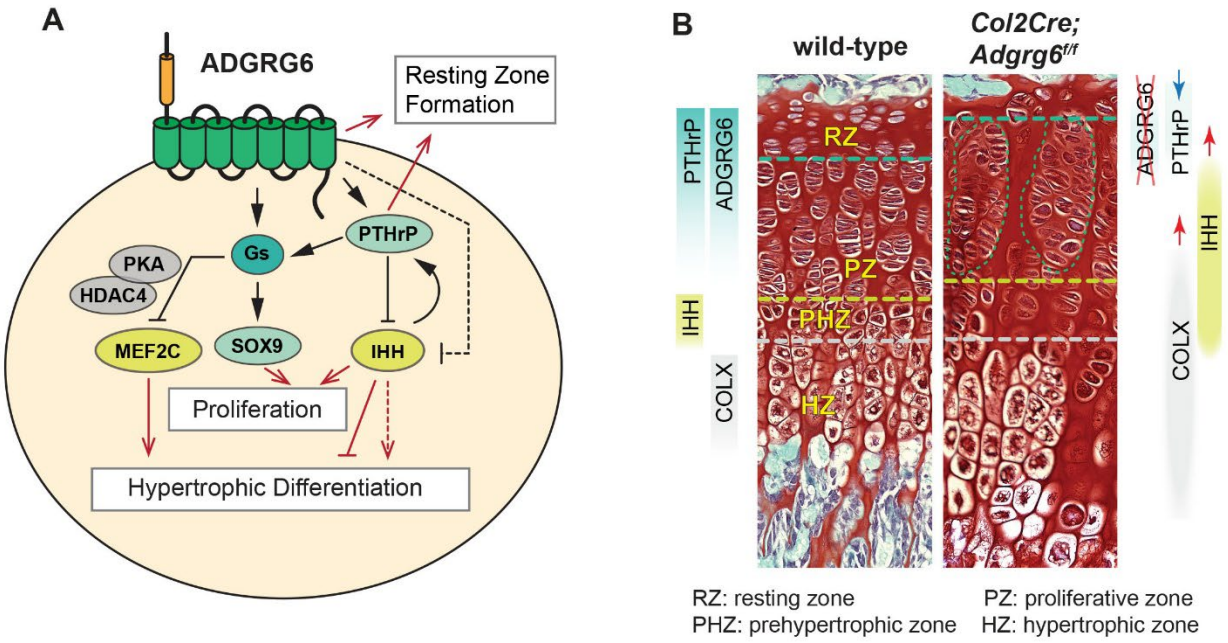
标题：出生后生长板中软骨细胞的命运与存活

生长板（gp）对于维持骨骼生长至关重要，但控制出生后生长板稳态的机制尚未被充分理解。研究人员表明，富含于软骨的 G 蛋白偶联受体（GPCR）ADGRG6 对于胚胎肢体发育并非必需，但在调节出生后生长板稳态中起着关键作用。

研究人员通过将携带 Adgrg6 条件性敲除等位基因的小鼠与 Col2Cre 系列小鼠进行杂交，生成了缺失 Adgrg6 的成骨软骨祖细胞小鼠。收集了对照组和突变组小鼠的后肢，进行组织学、基因/蛋白表达及空间转录组学（10xGenomics）分析。此外，还收集了对照组和突变组小鼠的胫骨骨骺生长板，用于单细胞 RNA 测序（scRNA-seq）分析。

研究团队发现，ADGRG6 在生长板的静止和增殖软骨细胞中高度表达。在成骨软骨祖细胞中敲除 Adgrg6 会导致静止区细胞过早耗竭、增殖细胞聚集以及胫骨生长板中过早的肥大分化。这一过程伴随着细胞死亡增加和大细胞团簇区域内的细胞增殖。空间转录组学和 scRNA-seq 分析显示，Adgrg6 缺失导致某些成骨和分解代谢基因上调，以及与 X 型胶原蛋白（COLX）表达增加和异常激活的印度刺猬（IHH）信号相关的高表达。通过在 Adgrg6 条件性敲除背景下减弱 IHH 信号（Col2Cre; Adgrg6$^{f/f}$; Smo$^{f/+}$），可以拯救过早的肥大分化表型。此外，研究人员发现，Adgrg6 表达的丧失导致静止区细胞中 PTHrP（甲状旁腺激素相关蛋白）表达减少，以及增殖区软骨细胞中 SOX9 表达减少。这些数据表明，ADGRG6 通过维持静止区的 PTHrP（+）细胞以保护祖细胞，同时抑制异常 IHH 激活，来维持生长板稳态并防止过早的肥大分化。

本研究的几个重要结论包括：本研究推进了空间转录组学在骨化关节组织中的应用，揭示了富含软骨的 GPCR 在维持软骨细胞命运、存活和分化中调控 PTHrP、IHH 信号和 SOX9 等关键作用。此外，ADGRG6 似乎在 PTHrP 上游发挥作用，通过保护静止区的祖细胞来维持出生后生长板的稳态。



图一： (A) 富含软骨的 GPCR ADGRG6 在调节 PTHrP/IHH 信号通路中的作用示意图。(B) 在成骨软骨祖细胞中敲除 Adgrg6 会导致静止区细胞过早耗竭、增殖细胞团簇形成，以及在骨骺生长板中过早的肥大分化。

RZ: 静止区间

PZ: 增殖区间

PHZ: 早期肥大区间

HZ: 肥大区间

Thanks to Patrick Yeh and Mingyue Fan for providing this translation and proofreading.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at mh2467@cornell.edu or Gabriel Pagnotti at gmpagnotti@mdanderson.org.