

文章编号: 1004-7220(2024)02-0207-07

骨细胞的力学感受器

刘艳伟¹, 宫赫², 王新宇¹, 杨启帆¹, 刘舜¹, 朱东¹

(1. 吉林大学第一医院 创伤骨科, 长春 130012; 2. 北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 北京 100083)

摘要: 骨细胞是骨骼中最丰富和寿命最长的细胞, 是骨重建的调节器。骨细胞在内分泌调节和钙磷酸盐代谢中发挥重要作用, 也是力学刺激的主要响应者, 感知力学刺激以直接或间接的方式对刺激做出反应。骨细胞中的力学转导是一个复杂而精细的调节过程, 涉及细胞与其周围环境、相邻细胞以及细胞内部不同功能的力学感受器之间的相互作用。目前已知的骨细胞主要力学感受器包括初级纤毛、Piezo 离子通道、整合素、细胞外基质以及基于连接蛋白的细胞间连接。这些力学感受器在骨细胞中发挥着至关重要的作用, 它们能够感知并转导力学信号, 进而调节骨稳态。本文对 5 种力学感受器进行系统的介绍, 以期理解骨细胞如何响应力学刺激和维持骨组织稳态提供新的视角和认识。

关键词: 骨细胞; 力学刺激; 力学感受器

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.02.003

Mechanosensors in Osteocytes

LIU Yanwei¹, GONG He², WANG Xinyu¹, YANG Qifan¹, LIU Shun¹, ZHU Dong¹

(1. Department of Orthopedics, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130012, China; 2. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China)

Abstract: Osteocytes are the most abundant and long-lived cells in bone, serving as primary regulators of bone remodeling. Besides playing critical roles in endocrine regulation and calcium-phosphate metabolism, osteocytes are primary responders to mechanical stimuli, perceiving and responding to these stimuli directly and indirectly. The process of mechanotransduction in osteocytes is a complex and finely tuned regulation involving interactions between the cell and its surrounding environment, neighboring cells, and various mechanosensors within the cells with distinct functions. The known major mechanosensors in osteocytes include primary cilia, Piezo ion channels, integrins, extracellular matrix, and connexin-based intercellular junctions. These mechanosensors play crucial roles in osteocytes, perceiving and transducing mechanical signals to regulate bone homeostasis. This review aims to provide a systematic introduction to these five mechanosensors, offering new perspectives and insights into understanding how osteocytes respond to mechanical stimuli and maintain bone tissue homeostasis.

Key words: osteocytes; mechanical stimuli; mechanosensors

骨细胞是骨骼中最丰富、寿命最长的细胞, 占成人骨骼中骨组织细胞总数的 90%~95%^[1]。骨细

胞在维持骨稳态方面发挥着重要作用, 它们直接调节骨组织矿化过程, 并可通过分泌一系列关键调节

收稿日期: 2024-04-10; 修回日期: 2024-04-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (12072129)

通信作者: 朱东, 教授, E-mail: swyxgc@126.com

因子间接控制成骨细胞和破骨细胞活性^[2]。骨细胞还具备内分泌功能,能够调节胰腺、肾脏和甲状旁腺等多个器官的磷酸盐代谢过程,这对于维持体内矿物质平衡至关重要^[3]。此外,骨细胞是力学转导中的主要力学敏感细胞,它们能够感知并响应外界力学刺激,进而调节骨组织的适应性和重建能力^[4]。

力学刺激能调节骨组织细胞的功能,这些功能主要包括基因表达、蛋白质合成、细胞增殖和分化^[5]。在骨组织中,骨细胞是响应力学刺激的主要细胞。骨细胞嵌入矿化的细胞外基质中,可感受各种物理刺激,包括应变、应力、渗透压、流体流动和加速度等^[6]。骨细胞感知外部力学刺激,将力学信号转化为内部化学信号,执行这种信号转导的特殊细胞成分或蛋白质称为力学感受器。本文详细介绍骨细胞的5种主要力学感受器,即初级纤毛、Piezo离子通道、整合素、细胞外基质和基于连接蛋白的细胞间连接,并探讨其在骨稳态调节中的重要作用。

1 骨细胞力学感受器

1.1 初级纤毛

初级纤毛(primary cilia)存在于大部分哺乳动物细胞的表面。初级纤毛是一种从细胞体上突出,具备微管结构的独立细胞器^[7]。初级纤毛的结构与真核细胞中的运动纤毛和鞭毛相似,因为这三者都包含一个由9个微管组成的轴突,该轴突从细胞内的基体延伸到细胞外空间。这种微管的特殊结构为初级纤毛提供了稳定性和刚性基础^[8]。与运动纤毛相比,初级纤毛的轴突成分缺少动力蛋白臂和连接链等组分。由于这些组分的缺失,使得初级纤毛的弯曲刚度远低于运动纤毛^[9]。

初级纤毛形成、维持和功能发挥功能必须依赖于纤毛转运蛋白(intraflagellar transport protein, IFT)复合物。IFT作为一个复杂的双向运输系统,在纤毛内承担着蛋白质的运输任务。其中,顺行驱动蛋白-2负责蛋白质从基体向纤毛末端的顺向运输,而逆行动力蛋白-2则负责蛋白质的逆向运输^[10]。研究发现,特异性敲除成骨细胞和骨细胞IFT亚基的KIF3 α 基因的小鼠对力学刺激敏感性显著下降,骨形成明显减少,证实了初级纤毛在感受

力学刺激、促进骨愈合的过程中具有重要作用^[11]。

初级纤毛能介导骨细胞感受力学刺激,对成骨细胞与间充质干细胞的旁分泌信号传导产生重要影响。初级纤毛受到流体剪切力作用后,促进参与骨基质合成的许多因子表达上调,包括环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等^[12]。此外,微重力可通过减少初级纤毛的形成抑制成骨分化,提示初级纤毛可能是预防微重力引起的骨质流失的潜在治疗靶点^[13-14]。Ding等^[15]研究发现,水合氯醛可下调骨细胞初级纤毛阳性率,而钆(Gd^{3+})、锂(Li^+)和雷帕霉素提高了骨细胞纤毛阳性率。此外,该研究团队还发现,初级纤毛阳性率与骨细胞的力学刺激敏感性呈正相关。

1.2 Piezo离子通道

Piezo(Piezo1和Piezo2)离子通道是2021年诺贝尔生理学或医学奖获得者Patapoutian教授发现的一种全新的力学感受器。Piezo在多种生物过程中发挥关键作用,与力学刺激信号转导密切相关^[16-17]。Piezo具备三聚体三叶螺旋桨状离子通道,其中心是离子进出的孔道,外周是3个感受力学刺激的桨叶。Piezo1主要分布在非感觉组织中,可以感知各种应力,包括压应力、拉应力和剪切应力等^[18-19]。Piezo1在血管发育、淋巴管形成、红细胞容量调节、上皮内环境稳定、神经干细胞发育、神经轴突生长、尿渗透压等方面发挥重要的调控作用^[20]。Piezo2在轻触觉、听觉、痛觉和本体感觉以及胃肠生理、呼吸生理中发挥着重要的作用^[21]。

研究发现,Piezo1和Piezo2主要在成骨细胞中表达,Piezo1在肥大软骨细胞中也有表达,表明它们可能参与骨骼发育过程中的力学刺激转导^[22]。同样,在小鼠的骨皮质样本中,Piezo1的表达水平远远高于Piezo2^[23]。研究表明,Piezo1可以调控骨形成,抑制骨吸收^[24]。对人体骨骼样本的研究显示,Piezo1表达与骨质疏松症水平呈负相关^[25]。体外细胞培养研究表明,Piezo1通过几种不同的途径调节骨细胞的生物学行为,包括Akt-Sost和YAP/TAZ-Wnt通路等^[26]。Piezo1可通过YAP1和TAZ调节骨细胞中Wnt1和其他成骨相关基因的表达^[27]。

Piezo1在成骨细胞系细胞(骨髓间充质干细胞

等)的力学转导及和骨形成起着至关重要的作用^[28]。在成骨细胞和骨细胞中条件性地敲除 Piezo1 会导致小鼠骨量显著减少,骨结构和骨强度受损^[25,29]。进一步研究表明,成骨细胞 Piezo1 敲除的小鼠对后肢悬吊诱导的骨质流失具有抵抗力,提示成骨细胞中 Piezo1 的敲除削弱了骨骼对力学负荷的反应^[29-30]。然而,施用 Piezo1 激动剂的小鼠,其骨量显著增加^[31]。在力学刺激下,成骨细胞中的 Piezo1 还可以通过调节 YAP 信号通路来调节骨基质中不同蛋白质(包括几种胶原蛋白)的表达。反过来,这些胶原蛋白亚型调节破骨细胞分化并协调骨骼中的成骨细胞-破骨细胞串扰,以控制骨稳态^[32-33]。Du 等^[34]研究发现,骨与软骨所处微环境可通过调控 Piezo 和瞬时受体点位香草蛋白 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 两类重要的力学敏感离子通道,促进骨组织生长。因此,成骨细胞需要 Piezo1 来感知力学刺激。

1.3 整合素

整合素(integrin)是由 α 和 β 亚基组成的异二聚体跨膜细胞受体, α 亚基负责细胞外配体特异性,而 β 亚基负责胞内信号通路传导^[10]。迄今共报道了 24 个 $\alpha\beta$ 异二聚体整合素家族成员,这些整合素在不同组织中差异表达^[35]。整合素在多种骨组织细胞中表达,包括骨髓间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。

在骨细胞中发现了两个主要的整合素 β 亚基, $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 。整合素 $\beta 1$ 与 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 亚基相关,整合素 $\beta 3$ 主要与骨细胞中 $\alpha 5$ 相关^[35]。从骨组织免疫组化切片中发现,整合素 $\beta 1$ 主要分布于骨细胞细胞体上,而整合素 $\beta 3$ 主要分布于细胞突起上^[36]。位于细胞体上的整合素 $\beta 1$ 在骨细胞中表达更丰富,而整合素 $\beta 3$ 沿着骨细胞突起形成明显的点状物^[36]。超分辨率显微镜结构研究中发现,原位骨细胞中整合素 $\beta 3$ 和专门的机械转导复合物(ATP 门控嘌呤能受体和低压瞬时打开的 T 型钙通道)紧邻^[37]。

整合素 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 对骨细胞的力学刺激转导都是必不可少的。当 MLO-Y4(小鼠骨样细胞)细胞稳定转染表达仅包含整合素 $\beta 1$ 跨膜结构域和细胞质的 $\beta 1$ 亚基($\beta 1DN$)显性阴性的载体时,黏着斑(整合素是黏着斑的主要组成部分)复合物减少^[38]。此

外,在流体剪切力反应中,表达 $\beta 1DN$ 的细胞 Cox-2 和 PGE2 表达显著降低,RANKL/OPG (RANKL/OPG 与骨吸收程度正相关)比值下降。另一项研究表明,用非肽小分子整合素 $\alpha v\beta 3$ 拮抗剂(IntegriSense 750)或细胞外 ATP 水解酶(Apyrase,一种将 ATP 水解为 AMP 的酶)进行预培养,可以降低 Ca^{2+} 反应幅度和百分比^[39]。此外,在流体剪切力加载前,用相应的拮抗剂阻断整合素 $\beta 3$ 或整合素 $\alpha 5\beta 3$ 活性后,MLO-Y4 细胞的 Cox-2 和 PGE2 释放减少,而 RANKL 和 OPG 表达正常^[40]。这些结果表明,整合素 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 参与骨细胞黏着斑复合物的形成和力学刺激传导。体内骨细胞中靶向整合素的实验研究较少,使用的多为特异性整合素 $\beta 1$ 敲除的小鼠^[41-42]。骨细胞特异性整合素 $\beta 1$ 敲除小鼠显示骨形成减少,表明整合素 $\beta 1$ 在力学刺激诱导的骨形成过程中起着必要的作用。

1.4 细胞外基质

骨细胞的命运和功能取决于其生态位的物理和化学性质。生态位是一种三维结构,由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分以及它们周围和连接的细胞组成^[43]。ECM 本身由胶原蛋白、纤维连接蛋白、弹性蛋白、层黏连蛋白、糖胺聚糖和糖蛋白组成^[44]。在这些成分中,胶原蛋白网络有助于增加骨骼的韧性及其对骨折的恢复力,但对骨骼的硬度影响较小^[45]。

对马、羊和鼠骨骼研究表明,成骨细胞排列方向与高度定向的胶原基质一致。此外,来自成骨细胞的新合成胶原基质在细胞方向上采用优先取向^[46]。由于 ECM 和成骨分化之间的相互作用,骨细胞被嵌入极化良好的 ECM 环境中^[47]。此外,在发育过程中,动物活动产生的压应力、拉应力和剪切应力决定了骨细胞及其腔隙的主轴,这些主轴沿力的方向和高度定向^[48]。这些结果表明,在发育过程中,特别是在力学刺激期间,ECM 环境和骨细胞之间存在交互通讯作用。

ECM 的力学特性对骨组织细胞的生物学行为有显著影响,这些细胞包括骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞和骨细胞。例如,通过改变 ECM 刚度,人间充质干细胞可以很容易地从脂肪分化方向向成骨分化方向转变^[2]。成骨细胞在紧凑的成骨细胞衍生的 ECM 上成熟,而破骨细胞在松散的

破骨细胞衍生的 ECM 上成熟^[49]。该结果还表明, ECM 交联是骨重建的潜在力量。骨细胞参与 ECM 的发育和维持。骨细胞嵌入连续基质中,并在钙化基质和细胞膜之间保持 50~80 nm 充满液体的间隙;这种间隙对于运输营养物质和氧气以及感受力学信号至关重要^[43]。刚性 ECM 上的骨细胞往往比软 ECM 上的骨细胞拉力更大,从而增加了 F-肌动蛋白等受力元件的张力^[45]。F-肌动蛋白既是力学刺激传感的元件,也是 YAP(Yes 相关蛋白)和 TAZ(具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子)的主要调节因子。YAP/TAZ 可以响应广泛的力学刺激信号,在 ECM 和基质内的细胞之间架起力学信号连接^[50]。因此,ECM 构成了骨细胞的成熟力学刺激生态位。Na 等^[51]研究发现,YAP 可响糖酵解、谷氨酰胺代谢、线粒体动力学和线粒体生物合成,调节 ECM 刚度介导成骨分化。

1.5 间隙连接:连接蛋白

间隙连接(gap junction, GJ)是由连接蛋白(connexin, Cx)构成的特殊结构,GJ 在骨组织内的细胞间通讯中起着重要作用,GJ 允许生化信号和小于 1.2 kD 的小分子(离子、第二信使和营养物质)直接通过。GJ 也是调节细胞生理学功能的重要结构,涉及细胞存活、代谢和分化等多个方面^[52-53]。从结构上看,GJ 通常由两个相对的半通道构成,每个半通道则由 6 个 Cx 亚基紧密排列而成。Cx 是由 4 个跨膜结构域组成的多肽链,具有 1 个细胞内环、两个小的细胞外环以及细胞内氨基和羧基末端区域。根据组成成分的不同,GJ 可分为同型通道和异型通道。在同型通道中,两个半通道均由相同的 Cx 亚型构成;而在异型通道中,每个半通道则包含不同的 Cx 亚型,这种多样性使得 GJ 在细胞通讯中能够发挥更加复杂和精细的作用^[54]。

GJ 存在于所有类型的骨组织细胞中,在成骨细胞和骨细胞中尤为丰富^[55]。成骨细胞和骨细胞表达多种类型的 Cx,包括 Cx40、Cx43、Cx45、Cx46 和 Cx37。其中,Cx43 是骨组织中表达最高的 GJ 蛋白^[56]。Cx43 和其他 Cx 形成功能性的“3D 合胞体”,将骨组织中的不同细胞紧密连接在一起。Cx43 在成骨细胞的形成、分化、存活以及凋亡过程中起着重要的调节作用。在骨细胞中,Cx43 依赖性间隙连接细胞间通讯和半通道有助于协调骨重建

过程,使其能够响应合成代谢因子和力学刺激^[57]。研究表明,小鼠全身敲除 Cx43 基因会导致神经嵴细胞缺陷和成骨细胞功能障碍,进而造成动物出生后立即死亡^[10]。此外,Cx43 敲除小鼠在胚胎发育过程中表现出颅穹窿和长骨的膜内骨化及软骨内骨化延迟,以及锁骨、肋骨、椎骨和四肢骨骼的异常。更引人关注的是,Cx43 还参与了与衰老相关的骨量流失过程^[58]。在 C57BL/6 小鼠中,骨骼中 Cx43 表达的降低与骨细胞凋亡增加、破骨细胞数量增多以及皮质骨表面骨吸收增强等现象密切相关。此外,携带 Cx43 中 G60S 突变的小鼠表现出严重的骨量损失和强度下降,与由 Cx43 突变引起的眼牙指发育不良这种疾病的症状极为相似^[59]。上述结果表明,Cx43 在骨骼发育和体内平衡中起重要作用。

力学刺激能有效激活门控受体,进而触发骨细胞中 Cx43 半通道的开启。研究表明,流体剪切力可以促使骨细胞中 Cx43 半通道打开,并释放对于维持骨稳态的关键因子-PGE2 和 ATP,以此响应外界的力学刺激^[60]。当 MLO-Y4 细胞受到拉伸力学刺激后,会释放 PGE2,进而激活自分泌和旁分泌信号通路,从而有助于细胞的存活^[54]。流体剪切力抑制糖皮质激素诱导的 MLO-Y4 细胞凋亡,这种作用通过抑制叫唛美辛的 PGE2 合成而逆转。此外,这项研究表明,外源性添加 PGE2 可通过激活 cAMP/PKA 和 PI3K/Akt/ β -catenin 信号通路的机制来预防骨细胞凋亡^[61]。连续施加流体剪切力会增加 PGE2 的释放和积累,进一步激活 EP2/EP4 受体,随后激活的 ERK 通过磷酸化 Cx43 的羧基末端结构域的 MAPK 共识位点,从而调节细胞表面 Cx43 半通道的闭合和修复^[62]。另有研究表明,Cx43 形成的 GJ 和半通道在骨细胞的机械卸载过程中也发挥着重要作用。MLO-Y4 细胞在抛物线飞行加载 24 h 后,重力变化会降低细胞中 Cx43 的表达。使用特异性 Cx43 抑制剂可显著影响多达 800 多个基因的表达,这些基因涉及细胞活力、细胞凋亡、矿物质吸收、蛋白质吸收和消化以及黏着斑的形成等多个方面^[63]。此外,Cx43 敲除的小鼠对后肢悬吊所致的机械卸载脱敏,这主要是通过调节前肢骨重建来实现的。这一发现揭示了 Cx43 在调节骨重建、骨形成和骨吸收过程中的重要作用^[64-65]。综上所述,Cx43

及GJ在骨细胞的力学响应、存活和骨重建过程中扮演着关键角色,为深入研究骨骼生理和病理过程提供了新的视角。

2 结论和展望

力学转导在骨骼发育和骨科疾病中起着关键作用。随着对骨细胞力学生物学研究的深入,越来越多的力学感受器被发现。全面了解骨细胞力学感受器的力学转导机制,将为临床废用性和年龄相关的骨质疏松提供更有效的治疗方法。骨细胞作为重要的内分泌细胞,和多个内分泌器官存在联系。因此,骨细胞力学转导的特性不仅与骨骼健康有关,还与多个内分泌器官稳态密切相关。探明骨细胞力学感受器的转导机制,可为力学刺激治疗代谢性骨病(比如糖尿病性骨退变)提供重要理论支持。

从骨细胞的角度出发,如何在复杂的力学刺激环境中(例如跑步、步行和慢跑等)协调不同的力学感受器和信号通路,仍值得进一步研究。复杂的力学刺激会激活多个力学感受器和通路。因此,系统研究骨细胞力学生物学不仅是基础研究的重点,也是未来潜在临床利用的方向。此外,骨细胞并非骨组织中唯一的力学敏感细胞,成骨细胞、破骨细胞和骨祖细胞等细胞同样具备感知和响应力学刺激的能力。骨组织细胞的力学响应对骨重建起重要作用。深入探索这些不同骨组织细胞、不同力学刺激以及所涉及的力学感受器,分析力学感受器对复杂力学刺激的反应,可为临床骨科相关疾病提供治疗靶点。

利益冲突声明:无

作者贡献声明:朱东负责提出论文研究目标和思路;刘艳伟负责论文撰写和修改;宫赫负责论文关键性修改和分析;王新宇、杨启帆、刘舜负责论文修改和参考文献查阅。

参考文献:

[1] BONEWALD LF. The amazing osteocyte [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(2): 229-38.
[2] WANG L, YOU X, ZHANG L, et al. Mechanical regulation of bone remodeling [J]. Bone Res, 2022, 10(1): 16.
[3] HAN Y, YOU X, XING W, et al. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from

osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts [J]. Bone Res, 2018(6): 16.
[4] VERBRUGGEN SW, SITTICHOKECHAIWUT A, REILLY GC. Osteocytes and primary cilia [J]. Curr Osteoporos Rep, 2023, 21(6): 719-730.
[5] WOLFENSON H, YANG B, SHEETZ MP. Steps in mechanotransduction pathways that control cell morphology [J]. Annu Rev Physiol, 2019(81): 585-605.
[6] BUCK HV, STAINS JP. Osteocyte-mediated mechanical response controls osteoblast differentiation and function [J]. Front Physiol, 2024(15): 1364694.
[7] LI X, KORDSMEIER J, XIONG J. New advances in osteocyte mechanotransduction [J]. Curr Osteoporos Rep, 2021, 19(1): 101-106.
[8] SHIMADA IS, KATO Y. Ciliary signaling in stem cells in health and disease: Hedgehog pathway and beyond [J]. Semin Cell Dev Biol, 2022(129): 115-125.
[9] LAI B, JIANG H, GAO Y, et al. Skeletal ciliopathy: Pathogenesis and related signaling pathways [J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(4): 811-823.
[10] QIN L, LIU W, CAO H, et al. Molecular mechanosensors in osteocytes [J]. Bone Res, 2020(8): 23.
[11] TEMIYASATHIT S, TANG WJ, LEUCHT P, et al. Mechanosensing by the primary cilium: deletion of Kif3A reduces bone formation due to loading [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33368.
[12] DELAINE-SMITH RM, SITTICHOKECHAIWUT A, REILLY GC. Primary cilia respond to fluid shear stress and mediate flow-induced calcium deposition in osteoblasts [J]. Faseb J, 2014, 28(1): 430-439.
[13] SHI W, MA Z, ZHANG G, et al. Novel functions of the primary cilium in bone disease and cancer [J]. Cytoskeleton, 2019, 76(3): 233-42.
[14] SHI W, XIE Y, HE J, et al. Microgravity induces inhibition of osteoblastic differentiation and mineralization through abrogating primary cilia [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1866.
[15] DING D, YANG X, LUAN HQ, et al. Pharmacological regulation of primary cilium formation affects the mechanosensitivity of osteocytes [J]. Calcif Tissue Int, 2020, 107(6): 625-635.
[16] LIN YC, GUO YR, MIYAGI A, et al. Force-induced conformational changes in PIEZO1 [J]. Nature, 2019, 573(7773): 230-234.
[17] HE L, SI G, HUANG J, et al. Mechanical regulation of stem-cell differentiation by the stretch-activated Piezo channel [J]. Nature, 2018, 555(7694): 103-106.
[18] LI J, HOU B, TUMOVA S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force [J]. Nature, 2014, 515(7526): 279-282.

- [19] VELASCO-ESTEVEZ M, ROLLE SO, MAMPAY M, *et al.* Piezo1 regulates calcium oscillations and cytokine release from astrocytes [J]. *Glia*, 2020, 68(1): 145-60.
- [20] RETAILLEAU K, DUPRAT F, ARHATTE M, *et al.* Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(6): 1161-71.
- [21] ZHOU T, GAO B, FAN Y, *et al.* Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- β -catenin [J]. *Elife*, 2020(9): e52779.
- [22] CHOI D, PARK E, JUNG E, *et al.* Piezo1 incorporates mechanical force signals into the genetic program that governs lymphatic valve development and maintenance [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(5): e125068.
- [23] PATHAK MM, NOURSE JL, TRAN T, *et al.* Stretch-activated ion channel Piezo1 directs lineage choice in human neural stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16148-16153.
- [24] MARTINS JR, PENTON D, PEYRONNET R, *et al.* Piezo1-dependent regulation of urinary osmolarity [J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468(7): 1197-1206.
- [25] SUN W, CHI S, LI Y, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation [J]. *Elife*, 2019(8): e47454.
- [26] SASAKI F, HAYASHI M, MOURI Y, *et al.* Mechanotransduction via the Piezo1-Akt pathway underlies Sost suppression in osteocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 806-813.
- [27] ZHANG G, LI X, WU L, *et al.* Piezo1 channel activation in response to mechanobiological acoustic radiation force in osteoblastic cells [J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 16.
- [28] MAKSIMOVIC S, NAKATANI M, BABA Y, *et al.* Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors [J]. *Nature*, 2014, 509(7502): 617-621.
- [29] WANG L, YOU X, LOTINUN S, *et al.* Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 282.
- [30] YANG J, LI J, CUI X, *et al.* Blocking glucocorticoid signaling in osteoblasts and osteocytes prevents mechanical unloading-induced cortical bone loss [J]. *Bone*, 2020(130): 115108.
- [31] LI X, HAN L, NOOKAEW I, *et al.* Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism [J]. *Elife*, 2019(8): e49631.
- [32] ČAMERNIK K, MIHELIČ A, MIHALIČ R, *et al.* Comprehensive analysis of skeletal muscle- and bone-derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with osteoarthritis and femoral neck fracture [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 146.
- [33] XIAO H, WANG L, ZHANG T, *et al.* Periosteum progenitors could stimulate bone regeneration in aged murine bone defect model [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 12199-12210.
- [34] DU G, LI L, ZHANG X, *et al.* Roles of TRPV4 and Piezo channels in stretch-evoked Ca^{2+} response in chondrocytes [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(3): 180-189.
- [35] CHOI JUA, KIJAS AW, LAUKO J, *et al.* The mechanosensory role of osteocytes and implications for bone health and disease states [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021(9): 770143.
- [36] MCNAMARA LM, MAJESKA RJ, WEINBAUM S, *et al.* Attachment of osteocyte cell processes to the bone matrix [J]. *Anat Rec*, 2009, 292(3): 355-63.
- [37] CABAUG-ZUCKERMAN P, STOUT RF, MAJESKA RJ, *et al.* Potential role for a specialized $\beta(3)$ integrin-based structure on osteocyte processes in bone mechanosensation [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(2): 642-652.
- [38] LITZENBERGER JB, KIM JB, TUMMALA P, *et al.* Beta1 integrins mediate mechanosensitive signaling pathways in osteocytes [J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 86(4): 325-332.
- [39] THI MM, SUADICANI SO, SCHAFFLER MB, *et al.* Mechanosensory responses of osteocytes to physiological forces occur along processes and not cell body and require $\alpha V \beta 3$ integrin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(52): 21012-21017.
- [40] HAUGH MG, VAUGHAN TJ, MCNAMARA LM. The role of integrin $\alpha(V)\beta(3)$ in osteocyte mechanotransduction [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2015(42): 67-75.
- [41] LOTINUN S, ISHIHARA Y, NAGANO K, *et al.* Cathepsin K-deficient osteocytes prevent lactation-induced bone loss and parathyroid hormone suppression [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3058-3071.
- [42] LITZENBERGER JB, TANG WJ, CASTILLO AB, *et al.* Deletion of $\beta 1$ integrins from cortical osteocytes reduces load-induced bone formation [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2009, 2(3): 416-424.
- [43] JIN J, BAKKER AD, WU G, *et al.* Physicochemical niche conditions and mechanosensing by osteocytes and myocytes [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(5): 235-249.
- [44] VAN OERS RF, WANG H, BACABAC RG. Osteocyte shape and mechanical loading [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(2): 61-66.
- [45] KULESZA M, KICMAN A, MOTYKA J, *et al.* Importance of metalloproteinase enzyme group in selected skeletal

- system diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17139.
- [46] MATSUGAKI A, ISOBE Y, SAKU T, *et al.* Quantitative regulation of bone-mimetic, oriented collagen/apatite matrix structure depends on the degree of osteoblast alignment on oriented collagen substrates [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(2): 489-499.
- [47] SHAH FA, ZANGHELLINI E, MATIC A, *et al.* The orientation of nanoscale apatite platelets in relation to osteoblastic-osteocyte lacunae on trabecular bone surface [J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(2): 193-205.
- [48] ADDISON WN, NELEA V, CHICATUN F, *et al.* Extracellular matrix mineralization in murine MC3T3-E1 osteoblast cultures: An ultrastructural, compositional and comparative analysis with mouse bone [J]. *Bone*, 2015 (71): 244-256.
- [49] HWANG MP, SUBBIAH R, KIM IG, *et al.* Approximating bone ECM: Crosslinking directs individual and coupled osteoblast/osteoclast behavior [J]. *Biomaterials*, 2016 (103): 22-32.
- [50] PANCIERA T, AZZOLIN L, CORDENONSI M, *et al.* Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 758-770.
- [51] NA J, YANG Z, SHI Q, *et al.* Extracellular matrix stiffness as an energy metabolism regulator drives osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells [J]. *Bioact Mater*, 2024(35): 549-563.
- [52] CARPINTERO-FERNANDEZ P, GAGO-FUENTES R, WANG HZ, *et al.* Intercellular communication via gap junction channels between chondrocytes and bone cells [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860(12): 2499-2505.
- [53] ZAPPALÀ A, ROMANO IR, D'ANGELI F, *et al.* Functional roles of connexins and gap junctions in osteochondral cellular components [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4156.
- [54] RIQUELME MA, CARDENAS ER, XU H, *et al.* The role of connexin channels in the response of mechanical loading and unloading of bone [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 4156.
- [55] BATRA N, KAR R, JIANG JX. Gap junctions and hemichannels in signal transmission, function and development of bone [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(8): 1909-1918.
- [56] ZHAO D, WU J, ACOSTA FM, *et al.* Connexin 43 hemichannels and prostaglandin E(2) release in anabolic function of the skeletal tissue to mechanical stimulation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023(11): 1151838.
- [57] MOORER MC, STAINS JP. Connexin43 and the intercellular signaling network regulating skeletal remodeling [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(1): 24-31.
- [58] DAVIS HM, PACHECO-COSTA R, ATKINSON EG, *et al.* Disruption of the Cx43/miR21 pathway leads to osteocyte apoptosis and increased osteoclastogenesis with aging [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(3): 551-563.
- [59] HUA R, ZHANG J, RIQUELME MA, *et al.* Connexin gap junctions and hemichannels link oxidative stress to skeletal physiology and pathology [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(1): 66-74.
- [60] GENETOS DC, KEPHART CJ, ZHANG Y, *et al.* Oscillating fluid flow activation of gap junction hemichannels induces ATP release from MLO-Y4 osteocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 212(1): 207-214.
- [61] KITASE Y, BARRAGAN L, QING H, *et al.* Mechanical induction of PGE2 in osteocytes blocks glucocorticoid-induced apoptosis through both the β -catenin and PKA pathways [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(12): 2657-2668.
- [62] RIQUELME MA, BURRA S, KAR R, *et al.* Mitogen-activated protein kinase (MAPK) activated by prostaglandin e2 phosphorylates connexin 43 and closes osteocytic hemichannels in response to continuous flow shear stress [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28321-28328.
- [63] XU H, LIU R, NING D, *et al.* Biological responses of osteocytic connexin 43 hemichannels to simulated microgravity [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(6): 1195-1202.
- [64] LLOYD SA, LOISELLE AE, ZHANG Y, *et al.* Connexin 43 deficiency desensitizes bone to the effects of mechanical unloading through modulation of both arms of bone remodeling [J]. *Bone*, 2013, 57(1): 76-83.
- [65] LLOYD SA, LEWIS GS, ZHANG Y, *et al.* Connexin 43 deficiency attenuates loss of trabecular bone and prevents suppression of cortical bone formation during unloading [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(11): 2359-2372.