مورفولوژی و عملکرد سلول‌های استخوانی

فاطمه محمدعلی[1]، دکتر سعید آبرون2
1-دانشجوی دکترای تخصصی هماتولوژی- دانشگاه تربیت مدرس
2-دانشیار گروه هماتولوژی- دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

بافت استخوان یک نوع بافت همبند اختصاصی و بشدت سازمان‌یافته است که از سلول‌های مختلفی تشکیل شده که در آن اجزاء خارج‌سلولی کلسیفیه شده و ماده‌ای سخت و مقاوم را بوجود آورده‌اند. این بافت با تمام سختی خاصیت الاستیسیته دارد و با وجود سختی یک ماده حیاتی دینامیکی است که دائماً در طول عمر خود تجدید و دوباره‌سازی می‌شود. ماتریکس استخوان از دو جزء آلی و معدنی تشکیل یافته است که جزء آلی عمدتاً از الیاف کلاژن یا اوستئین به همراه کلاژن استخوانی تشکیل شده و حدود 2/3 وزن استخوان را شامل می‌شود و جزء معدنی حاوی نمک‌های معدنی، هیدروکسی آپاتیت و کریستال‌های فسفات کلسیم آمورف رسوب‌کرده در ماتریس آلی می‌باشد که سفتی استخوان‌ها مربوط به آن‌ها است. فسفات کلسیم 85٪، کربنات کلسیم 10٪ و مقادیر کمی کلرورکلسیم و منیزیوم جزء معدنی را تشکیل می‌دهند. استخوان به‌طور مداوم توسط چهار نوع سلول مختلف تجدید و نوسازی می‌شود؛ این سلول‌ها عبارتند از:

1) استئوسیت

2) استئوکلاست

3) استئوبلاست

4) سلول‌های پوششی

استئوسیت‌ها در حفراتی به نام لاکونا[1] قرار دارند و از استئوبلاست‌ها منشأ می‌گیرند. از آنجا که متابولیت‌ها قادر به انتشار از طریق ماتریکس کلسیفیه استخوان نیستند تبادل بین استئوسیت‌ها و مویرگ‌های خونی بستگی به ارتباط سلولی از طریق کانالیکول‌ها دارد که بستر را سوراخ می‌کنند. این کانالیکول‌ها به استئوسیت‌ها امکان می‌دهند که از طریق استطاله‌های خود با سلول‌های همسایه ارتباط برقرار کنند (1 و 2).

استئوبلاست‌ها که اجزاء آلی و معدنی ماتریکس را می‌سازند از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان منشأ می‌گیرند. استئوکلاست‌ها که از فیوژن خانواده مونوسیت/ ماکروفاژ تشکیل شده‌اند، سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای هستند که با

[1] Lacuna

ترشح اسید و آنزیم‌های لیزوزومی خود به فضای بین سطوح مینرالیزه استخوان در فرآیند جذب و بازسازی مجدد[2] بافت استخوانی نقش دارند. یکی دیگر از سلول‌های استخوانی که از استئوبلاست مشتق می‌شود سلول‌های پوششی است؛ سلول‌های پوششی سطوح استخوان را می‌پوشانند و در نتیجه سطح استخوان را از مغز استخوان جدا می‌کنند، با این حال عملکرد دقیق سلول‌های پوششی استخوان همچنان نامشخص است (3 و 4).

برای حفظ عملکرد استخوان، این بافت به‌طور مداوم توسط استئوکلاست‌ها بازجذب شده و توسط استئوبلاست‌ها بازسازی می‌شود. این فرآیند، بازسازی استخوان نامیده می‌شود که عملکرد اصلی آن تجدید بافت استخوان به‌منظور حفظ استحکام استخوان در دوران بزرگسالی است (5 و 6). در طول بازسازی استخوان، استخوان ابتدا توسط استئوکلاست‌ها بازجذب می‌شود و پس از آن، استئوبلاست‌ها فرامی‌رسند و بازسازی استخوان بازجذب شده را با سنتز ماتریکس استخوانی جدید انجام می‌دهند. بازسازی استخوان متشکل از چرخه‌های پی‌درپی بازجذب و تشکیل استخوان در سطح استخوان می‌باشد. بدون بازسازی استخوان، حفظ سطوح کلسیم خون، حمایت مکانیکی از بافت‌های نرم و حفاظت از مغز و نخاع ممکن نخواهد بود (5). در این مقاله به توصیف خصوصیات مرفولوژیکی و عملکرد سلول‌های استخوانی می‌پردازیم.

سلول‌های استخوانی

استئوسیت‌ها[3]

استئوسیت‌ها که از استئوبلاست‌ها[4] مشتق می‌شوند، در لاکوناهایی که بین تیغه‌های ماتریکس قرار گرفته‌اند، مستقر می‌باشند. فقط یک استئوسیت در هر لاکونا یافت می‌شود. کانالیکول‌های نازک استوانه‌ای زوائد سیتوپلاسمی استئوسیت‌ها را در خویش جای می‌دهند. این کانالیکول‌ها به‌عنوان مسیر تأمین مواد مغذی و اکسیژن از خون مویرگی به استئوسیت‌ها عمل می‌کنند. استئوسیت‌ها به دلیل زوائد سیتوپلاسمی متعدد دارای سطحی بزرگ می‌باشند. علاوه بر این، این زوائد دارای دسته‌جات رشته‌های اکتینی هستند که استرس مکانیکی را دریافت می‌کنند. به نظر می‌رسد که استئوسیت‌ها با دریافت و انتقال استرس مکانیکی در متابولیسم استخوان درگیر باشند. درواقع، تحقیقات اخیر نشان داده است که استئوسیت‌ها کانال فعال شده با کشش (7) و عناصر پاسخ‌دهنده به استرس (8) را بیان می‌کنند. با این حال، هنوز مکانیسم انتقال سیگنال و ژن‌های تنظیم‌شده با فشار مکانیکی مشخص نشده است. زوائد سلول‌های مجاور از طریق اتصالات شکافدار با هم در تماس می‌باشند و مولکول‌ها از این طریق از یک سلول به سلول دیگر می‌رسند. برخی تبادلات مولکولی نیز از طریق مقدار اندکی ماده خارج سلولی که بین استئوسیت‌ها و ماتریکس استخوان قرار گرفته است، انجام می‌شود. تبادلات اخیر می‌توانند یک زنجیره متشکل

---

[2] Remodeling
[3] Osteocyte
[4] Osteoblast

از حدود 15 سلول را تغذیه کنند. در مقایسه با استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌های پهن بادامی شکل دارای شبکه اندوپلاسمی خشن و دستگاه گلژی بسیار کمتر و کروماتین هسته‌ای متراکم‌تر می‌باشند. این سلول‌ها فعالانه در حفظ ماتریکس استخوانی دخالت دارند. متعاقب مرگ استئوسیت‌ها، ماتریکس جذب می‌گردد (1).

استئوسیت‌ها تمایزیافته‌ترین سلول‌های دودمان استئوبلاستی هستند که برای مدت بسیار طولانی در ماتریکس استخوانی باقی می‌مانند، بااین‌حال نقش اصلی استئوسیت‌ها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند این سلول‌ها نقش مهمی را در حفظ توده استخوانی بازی می‌کنند .ثابت شده است که حفظ توده استخوانی متکی بر تحریک مداوم مکانیکی است، با این حال فشار مکانیکی و جریان سیال ضربان‌دار قادر به القاء مولکول‌های سیگنالینگ، مانند نیتریک اکسید توسط استئوسیت‌ها در شرایط in vitro می‌شود (9 و 10). جالب‌توجه است به‌تازگی مشاهده شده است که مهارکننده پروتئین مورفوژنیک استخوانی (اسکلروستین)[5] به‌طور اختصاصی به استئوسیت‌ها متصل شده و ممکن است به تنظیم توده استخوانی کمک کند (11).

استئوکلاست‌ها[6]

استئوکلاست‌ها سلول‌های بسیار بزرگ انشعاب‌دار متحرکی هستند. بخش‌های متسع جسم سلول، دارای 5 تا 50 یا تعداد بیشتری هسته می‌باشند. در مناطقی که جذب استخوانی وجود دارد، استئوکلاست‌ها درون فرورفتگی‌هایی در ماتریکس بنام لاکوناهای هوشیپس[7]، قرار دارند. استئوکلاست‌ها از اتصال سلول‌های مشتق از مغز استخوان ایجاد می‌شوند. در استئوکلاست‌های فعال، ماتریکس استخوانی که در سطح قرار گرفته است، درون برآمدگی‌های نامنظم و غالباً انشعاب‌دار چین‌خوردگی پیدا می‌کند و تشکیل یک سرحد نامنظم و ناهموار[8] می‌دهد. پیرامون سرحد ناهموار، یک ناحیه سیتوپلاسمی ناحیه پاک[9] قرار دارد که فاقد اندامک است، ولی غنی از فیلامان‌های اکتین است. این ناحیه منطقه چسبندگی استئوکلاست به ماتریکس استخوان بوده و محیط کوچکی برای جذب استخوان ایجاد می‌کند. استئوکلاست‌ها، کلاژناز و سایر آنزیم‌ها را ترشح و پروتون را درون یک حفره زیرسلولی پمپ می‌کنند، بدین ترتیب موجب هضم موضعی کلاژن و حل بلورهای نمک کلسیم می‌شوند. فعالیت استئوکلاست‌ها توسط بعضی از سیتوکین‌ها و هورمون‌ها مهار می‌شود (12). استئوکلاست‌ها گیرنده‌هایی برای کلسیتونین ولی نه برای هورمون پاراتیروئید دارند؛ اما استئوبلاست‌ها دارای گیرنده‌هایی برای هورمون پاراتیروئید هستند و وقتی توسط این هورمون تحریک شوند سیتوکینی به نام فاکتور محرک استئوکلاست تولید می‌کنند.

---

[5] *Sclerostin*
[6] Osteoclast
[7] Howship's
[8] Ruffled Border
[9] Clear Zone

سرحد ناهموار در ارتباط با فعالیت استئوکلاست‌ها است.

استئوبلاست‌ها

استئوبلاست‌ها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان منشأ می‌گیرند. استئوبلاست‌ها مسئول ساخت اجزای آلی ماتریکس استخوانی (کلاژن نوع I، پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوپروتئین‌ها) هستند. رسوب اجزای غیرآلی استخوان نیز وابسته به حضور استئوبلاست‌های زنده است. این سلول‌ها منحصراً در سطوح بافت استخوانی، کنار به کنار قرار دارند، به‌گونه‌ای که شبیه اپی‌تلیوم ساده می‌شوند. وقتی این سلول‌ها فعالانه مشغول ساخت ماتریکس می‌شوند، شکل مکعبی تا استوانه‌ای و سیتوپلاسم بازوفیل پیدا می‌کنند. وقتی فعالیت سازندگی کاهش می‌یابد، این سلول‌ها مسطح می‌شوند و بازوفیلی سیتوپلاسم کاهش می‌یابد. برخی استئوبلاست‌ها به‌تدریج توسط ماتریکس تازه تشکیل‌شده محصور و به استئوسیت تبدیل می‌شوند. در حین این فرایند فضایی به نام لاکونا تشکیل می‌شود. لاکوناها توسط استئوسیت‌ها و زوائد آن‌ها، همراه با میزان اندکی از ماتریکس غیرکلسیفیه خارج سلولی، اشغال می‌شوند، بقیه در سطح استخوان به‌صورت خاموش باقی می‌مانند و تحت عنوان سلول‌های پوششی استخوان نامیده می‌شوند. سلول‌های پوششی استخوان شکل مسطحی دارند و شامل چند اندامک سلولی هستند. این خصوصیات مورفولوژیک نشان می‌دهد که سلول‌های پوششی استخوان به‌سختی درگیر در تشکیل استخوان هستند. درواقع، کمی استئویید[10] زیر سلول‌های پوششی استخوان دیده می‌شود. استئوبلاست‌ها در هنگام سنتز ماتریکس، واجد اجزای سلولی خاصی می‌شوند که مشخصه سلول‌هایی است که فعالانه پروتئین سنتز کرده و به بیرون ترشح می‌کنند. استئوبلاست‌ها سلول‌های قطبی هستند. ترشح اجزای ماتریکس در سطح سلول انجام می‌شود که در تماس با ماتریکس استخوانی قدیمی‌تر می‌باشد، بدین ترتیب یک لایه جدید (ولی هنوز کلسیفیه نشده) ماتریکس به نام استئوئید بین لایه استئوبلاست و استخوان از پیش ساخته‌شده، تشکیل می‌شود. این فرآیند تبدیل استخوانی[11] نامیده می‌شود که سپس توسط رسوب نمک‌های کلسیم درون استخوان تازه تشکیل‌شده، تکمیل می‌شود (13).

مطالعات نشان می‌دهند که استئوبلاست بالغ به‌طور متوسط طول عمر یک ماه دارد و پس از آن متحمل آپوپتوز می‌شوند که توسط استئوبلاست‌های جدید تمایزیافته جایگزین می‌شوند و یا در حدود یک‌سوم از این سلول‌ها ممکن است در ماتریکس استخوانی به‌عنوان سلول‌های استئوسیتی رسوب کنند.

خصوصیات فراساختاری استئوبلاست‌ها، ویژگی ترشحی معمولی، همراه با شبکه آندوپلاسمی خشن با سیسترنای متسع را نشان می‌دهد (14 و 15). کمپلکس بزرگ گلژی شامل چندین لایه از دستگاه گلژی، وزیکول‌ها و واکوئل‌های با ساختار فیبریلار است که به نظر می‌رسد فراهم‌کننده کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها باشد. استئوبلاست‌ها همچنین قادر به سنتز

[10] Osteoid
[11] Bone Apposition

پروتئوگلیکان‌ها و پروتئین‌های غیرکلاژنی مهم هستند که در جدول 1-1 ذکر شده است. از آنجا که گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها می‌توانند با یون کلسیم ترکیب شوند، بنابراین به نظر می‌رسد که آن‌ها در دو عملکرد نقش داشته باشند:

1) ذخیره‌سازی یون کلسیم برای کلسیفیکاسیون

2) تنظیم رشد هیدروکسی آپاتیت با جلوگیری از کلسیفیکاسیون بیش از حد

استئوبلاست‌ها همچنین سایتوکاین‌هایی از جمله فاکتور رشد شبه انسولین I، II، فاکتور رشد ترانسفورمه کننده بتا (TGF β) و پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMPs) را تولید می‌کنند. این عوامل رشد، در ماتریکس استخوانی کلسیفیه ذخیره می‌شوند و نقش مهمی در تمایز و عملکرد استئوبلاست بازی می‌کنند، بنابراین ماتریکس استخوانی به‌عنوان مکان ذخیره‌سازی فاکتورهای رشد علاوه بر کلسیم و فسفات عمل می‌کند. استئوبلاست‌ها فعالیت آلکالن فسفاتازی شدید در غشای پلاسمایی خود نشان می‌دهند. این ویژگی هیستوشیمیایی به‌عنوان یک مارکر رده استئوبلاستی استفاده می‌شود.

جدول 1-1. فهرست پروتئین‌های غیرکلاژنی تولیدشده توسط استئوبلاست‌ها

Non-collagens glycoprotein and proteoglycans			
small integrin binding ligand N-linked glycoproteins	cell matrix modeling proteins	GLA-carboxylated	other specialized proteins
OPN BSP	ON proteoglycans (PGs): biglycan decorin osteoadherin aggrecan versican cell-surface PGs CD44 glycan basement membrane PGs, intracellular PGs	OCN matrix Gla	laminin fibronectin tenascin vitronectin integrins serum proteins

ماتریکس استخوانی

ماده غیرآلی حدود 50٪ وزن خشک ماتریکس استخوانی را تشکیل می‌دهد. کلسیم و فسفر به‌ویژه در ماتریکس به‌وفور یافت می‌شوند، ولی بی‌کربنات، سیترات، منیزیم، پتاسیم و سدیم نیز یافت می‌شوند. مطالعه با روش انکسار اشعه ایکس نشان داده است که کلسیم و فسفر، تشکیل بلورهای هیدروکسی آپاتیت با ترکیب شیمیایی $Ca_{10}(PO4)_6(OH)_2$ می‌دهند؛ اما این بلورها نقایصی دارند و مشابه هیدروکسی آپاتیت موجود در مواد معدنی سخت نیستند. مقادیر زیادی از فسفات کلسیم بی‌شکل (غیربلوری) نیز وجود دارند. در عکس‌های میکروسکوپ الکترونی، بلورهای هیدروکسی آپاتیت استخوان شبیه صفحاتی به نظر

می‌رسند که در طول رشته‌های کلاژن قرار می‌گیرند، ولی توسط ماده زمینه‌ای احاطه می‌شوند. یون‌های سطحی هیدروکسی آپاتیت هیدراته هستند و یک لایه از آب و یون‌ها در اطراف بلور تشکیل می‌شود. این لایه که تحت عنوان قشر آبی[12] خوانده می‌شود، تبادل یون‌ها بین بلور و مایعات بدن را تسهیل می‌نماید.

ماده آلی در ماتریکس استخوان شامل کلاژن نوع I و ماده زمینه‌ای (که محتوی تجمعات پروتئوگلیکان و چندین گلیکوپروتئین ساختمانی ویژه می‌باشد) است. گلیکوپروتئین‌های استخوان ممکن است در پیشبرد روند کلسیفیکاسیون ماتریکس استخوان نقش داشته باشند. سایر بافت‌های محتوی کلاژن نوع I به‌طور طبیعی کلسیفیه نیستند و دارای این گلیکوپروتئین‌ها نمی‌باشند. ماتریکس استخوانی دکلسیفیه، به خاطر محتوای غنی کلاژن به رنگ‌های ویژه رنگ‌آمیزی رشته‌های کلاژن اتصال می‌یابد. همراهی مواد معدنی و رشته‌های کلاژن مسئول سختی و مقاومت بافت استخوان است. وقتی یک استخوان دکلسیفیه می‌شود، شکل آن حفظ می‌شود، ولی همانند یک تاندون ارتجاع‌پذیر می‌گردد. برداشت بخش آلی ماتریکس که عمدتاً ماهیت کلاژنی دارد نیز شکل اولیه استخوان را تغییر نمی‌دهد، ولی آن را شکننده می‌کند و استخوان به‌سادگی در هنگام جابجایی شکسته و خرد می‌گردد (16). علاوه بر این، پروتئوگلیکان‌های دکورین[13] و بی‌گلیکان[14] از اجزای مهم ماتریکس آلی استخوانی می‌باشند. عملکرد این اجزای ماتریکس استخوانی این است که این پروتئین‌ها دارای فعالیت اتصال به کلسیم هستند که احتمالاً مسئول تنظیم رسوب کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت در ماتریکس استخوانی مینرالیزه شده می‌باشند.

نتیجه‌گیری

تحلیل و تشکیل استخوان با یکدیگر مرتبط هستند؛ به این معنی که اگر یکی کاهش یابد دیگری افزایش می‌یابد. این ارتباط بین تشکیل و تحلیل استخوان توسط مکانیسم‌های مختلفی (که هنوز به‌طور کامل درک نشده است) کنترل می‌شوند. به‌عنوان مثال، استئوبلاست‌ها می‌توانند با تولید فاکتورهای تحریک‌کننده استئوکلاستی مانند RANKL[15] و M-CSF [16] باعث تحریک تمایز استئوکلاست‌ها شوند (17). از طرف دیگر، استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها متالوپروتئاز (13) ماتریکسی[17] را ترشح می‌کنند که نشان می‌دهد استئوبلاست‌ها در تخریب کلاژن درگیر هستند (18). این یافته‌ها نشان می‌دهد که سلول‌های استئوبلاستی در تخریب کلاژن در طول بازجذب استخوان همراه با استئوکلاست‌ها شرکت می‌کنند. فعالیت استئوبلاست‌ها نیز

---

[12] Hydration Shell
[13] Decorin
[14] Biglycan
[15] Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
[16] Macrophage colony-stimulating factor
[17] Matrix metaloprotease 13

تحت‌تأثیر فعالیت استئوکلاست قرار دارد. در طول بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، فاکتورهای متعددی از جمله IGF-I (فاکتور رشد شبه انسولینی نوع I) و TGFβ، (فاکتور رشد ترانسفورمه کننده β)، (5 و 19) از ماتریکس خارج سلولی آزاد می‌شود که پیش از آزاد شدن باعث کنترل تمایز و فعالیت استئوبلاست‌ها می‌شوند و شکی نیست که تعامل بین این سلول‌های استخوانی برای حفظ حجم و ساختار استخوان ضروری است، بنابراین شناخت فیزیولوژی، مورفولوژی و عملکرد این سلول‌ها به‌منظور شناخت بیولوژی استخوان و توسعه درمان‌هایی برای بیماری‌های استخوانی همچون پوکی استخوان ضروریست.

REFERENCES:

1. Buckwalter JA,Glimcher MJ,Cooper RR,Recker R.Bone biology.Structure, bloodsupply,cells,matrix and mineralization.Instr Course Lect 1996; 45:371-86.
2. Marks SC,Jr,Popoff SN.Bone cell biology:the regulation of development,structure and function in skeleton.Am J Anat 1988;183(1):1-44
3. Aubin JE,Lian JB,Stein GS. Bone formation: maturation and functional activities of osteoblast lineage cells. In: Murray JF,ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington,D.C. The American society for bone and mineral research 2006;6:90-97.
4. Parfitt AM. The bone remodeling compartment: a circulatory function for bone lining cells. J Bone Miner Res 2001;16(9):1583-1585.
5. Harada,S. and G.A. Rodan. “Control of osteoblast function and regulation of bone mass.” Nature 2003; 423:349-355.
6. Demster DW. Anatomy and function of the adult skeleton. In: Murray JF,ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington,D.C. The American society for bone and mineral research 2006;18:59-70.
7. Ypey DL,Weidema AF,Hold KM,Van der Laarse A,Ravesloot JH,Van Der Plas A,Nijweide PJ. Voltage,calcium,and stretch activated ionic channels and intracellular calcium in bone cells. J Bone Miner Res 1992; S377-387.
8. Resnick N,Collins T,Atkinson W,Bonthron DT,Dewey CF Jr,Gimbrone MA Jr. Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90(10):4591-4595.
9. Klein-Nulend J,Semeins CM,Ajubi NE,Nijweide PJ,Burger EH. Pulsating fluid flow increases nitric oxide (NO) synthesis by osteocytes but not periosteal fibroblasts – correlation with prostaglandin upregulation. Biochem Biophys Res Comm 1995; 217: 640–648.
10. Pitsillides AA,Rawlinson SC,Suswillo RF,Bourrin S,Zaman G,Lanyon LE. Mechanical strain-induced NO production by bone cells: a possible role in adaptive bone (re)modeling? FASEB J 1995; 9: 1614–1622.
11. Winkler DG,Sutherland MK,Geoghegan JC,Yu C,Hayes T,Skonier JE,Shpektor D,Jonas M,Kovacevich BR,Staehling-Hampton K,Appleby M,Brunkow ME,Latham

JA. Osteocyte control of bone formation via sclerostin,a novel BMP antagonist. Embo J 2003; 22: 6267–6276.
12. Vaananen HK,Hentunen T,Lakkakorpi P,Parvinen EK.Mechanism of osteoclast mediated bone resorption.Ann Chir Gynaecol 1988;77(5-6):193-6.
13. Raisz LG,Kream BE.Regulation of bone formation.N Engl J Med1983;309(1):29-35.
14. Cormack D.H. Ham's Histology 9th Edition,J.B. Lippincott Company Philadelphia 1987
15. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism,ed. by Favus M.J.,Lippincott Williams Wilkins,Philadelphia 1990;pp3-10. Book
16. Herring GM.The chemical structure of tendon,cartilage,dentin and bone matrix.Clin Orthop Relat Res 1968;60:261-99.
17. Boyle WJ,Simonet WS,Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423(6937):337-342.
18. Nakamura H,Sato G,Hirata A,Yamamoto T. Immunolocalization of matrix metalloproteinase-13 on bone surface under osteoclasts in rat tibia. Bone 2004; 34(1):48-56.
19. Oreffo RO,Mundy GR,Seyedin SM,Bonewald LF. Activation of the bone-derived latent TGF beta complex by isolated osteoclasts. Biochem Biophys Res Commun 1989;158(3):817-823