

骨骼发育中的转录因子 Cbfa1*

刘文广** 王洪振 曾宪录

(东北师范大学细胞与遗传学研究所, 长春 130024)

摘要 骨骼由骨和软骨共同构成. 最近的研究表明, 转录因子 Cbfa1 不仅控制骨的形成和生长, 还影响软骨组织成熟, 并且可能与破骨细胞分化和软骨血管侵入有关.

关键词 成骨细胞, 软骨细胞, 破骨细胞, 分化, 血管侵入, Cbfa1

学科分类号 Q2

软骨细胞和成骨细胞都来源于未分化间质细胞. 在骨骼形成过程中, 有些间质细胞集缩并分化成软骨细胞构成软骨组织, 形成骨骼的原始雏形. 部分软骨细胞凋亡后, 随着血管侵入, 成骨细胞在残存软骨基质上合成骨基质, 软骨被骨替换, 此过程称之为软骨内骨化成骨. 部分间质细胞集缩, 可直接分化成成骨细胞并形成骨, 此过程为膜内骨化成骨. 在骨骼形成后的生长过程中, 软骨细胞不断增殖、分化、成熟和凋亡, 死亡的软骨组织又不断地被成骨细胞合成的骨基质替代, 骨骼变长. 同时成骨细胞不断合成更多新的骨基质补充由破骨细胞吸收的骨基质, 骨骼变粗. 因此骨骼生长主要是由软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞相互协调共同完成. 骨量达到峰值后便不再增加, 成骨细胞和破骨细胞之间保持动态平衡来维持正常骨量. 任何影响这种动态性功能平衡的不利因素都可能引发诸如骨质疏松等代谢性骨骼疾病.

有许多遗传因子调控着骨骼内各种细胞分化和功能. 根据对破骨细胞分化和功能的分子机制的了解, 人们已经能够开发出以抑制骨吸收为目的的骨质疏松治疗药物和方法, 而对成骨细胞分化及其功能的分子机制还不完全了解, 还未能找到促进骨形成的有效药物和方法. 令人振奋的是, 1997年5月, Cbfa1 (core binding factor $\alpha 1$) 被首次证明是控制骨形成的关键因子^[1, 2]. 这一发现加深并加速了人们对骨骼发育分子机制的认识. 本文综述了 Cbfa1 及其与骨骼发育关系的研究进展.

1 Cbfa1 结构及表达

Cbfa1 属于 Runt 结构域基因家族, 因此又称 *Runx 2* (Runt related gene 2). Cbfa1 是一种转录因子, 能特异识别并结合许多靶基因启动子上的

PyGPyGGTPy 序列, 影响靶基因转录. *Cbfa1* 已被定位在人染色体 6p12~p21 位点上, 人类常染色体显性遗传病锁骨颅骨发育不良 (cleidocranial dysplasia) 综合症, 就是由 *Cbfa1* 一个等位基因突变引起^[3]. Cbfa1 主要在成骨细胞和肥大化软骨细胞中表达^[1, 2, 4]. 人和鼠 *Cbfa1* 的基因组结构相似, 都由 8 个外显子组成, 其转录产物有多种, 但被详细研究的, 与骨骼有关的主要有 I、II、III 型, 分别又被称为 *Pebp 2 α A*、*Til 1*、*Osf 2/Cbfa1*, 它们都含有许多相同的具有重要功能的亚结构域. 这些亚结构域包括: 同靶基因 DNA 结合的 Runt 结构域, 核定位信号, 转录激活和转录抑制区域, 以及对 Cbfa1 正常功能起关键作用的核基质定位信号^[5~7]. 这些转录产物的表达及翻译在骨骼发育过程中的表现形式有所不同^[8, 9]. 在骨骼形成过程中, *Cbfa1* 的高水平表达首先发生在间质细胞发生集缩时期, 早于成骨细胞分化, 在成骨细胞分化时期及其以后, 高水平 *Cbfa1* 表达才主要局限在成骨细胞中^[2], 这一现象有待于进一步实验结果的解释, 但这至少表明 Cbfa1 还可能与前软骨细胞性骨骼原基的建成有关^[2, 10].

2 Cbfa1 是成骨细胞分化和功能的关键因子

在老鼠中剔除 *Cbfa1* 基因 (*Cbfa1*^{-/-}) 可导致成骨细胞分化完全受抑制, 使骨骼的软骨内骨化成骨和膜内骨化成骨均不能发生^[1]. *Cbfa1*^{-/-} 的头盖骨体外培养细胞已经完全丧失了向成骨细胞分化的能力, 反而具有了向脂肪细胞或软骨细胞分化的

* 东北师范大学青年科学基金资助和国家自然科学基金资助项目 (30270660).

** 通讯联系人.

Tel: 0431-5269317, E-mail: lwggj@hotmail.com

收稿日期: 2002-07-05, 接受日期: 2002-09-12

潜能^[11]。尽管 *Cbfa1*^{-/-} 鼠的软骨细胞分化和软骨形成正常, 但是软骨细胞成熟, 即肥大化, 仍然受到严重影响, 所以 *Cbfa1*^{-/-} 鼠的骨骼是软骨构成的, 整个软骨骨骼很难见到血管侵入, 破骨细胞数量也急剧减少^[11]。由此可见, *Cbfa1* 不仅控制成骨细胞分化和骨形成, 而且还影响软骨细胞、破骨细胞分化和血管侵入。

Cbfa1 不仅对骨骼形成起关键作用, 对骨骼生长同样至关重要。在骨钙蛋白 (osteocalcin) 基因启动子所指导的转基因鼠中, 过量表达的 DN-*Cbfa1* (dominant negative *Cbfa1*) 抑制内源 *Cbfa1* 的功能, 使本来已经分化的成骨细胞不能合成和分泌骨基质, 造成骨骼发育不良。但值得注意的是, 成骨细胞数量并不受影响^[12]。

由于成骨细胞分化或功能受抑制, 许多重要骨基质蛋白基因无法表达, 说明这些骨基质蛋白基因是 *Cbfa1* 的靶基因^[1, 12]。*Cbfa1* 诱导或促进这些骨基质蛋白基因的表达, 从而启动未分化的间质细胞或使已分化的其他类型细胞向成骨细胞方向分化^[2, 6]。

Osx (Osterix) 是继 *Cbfa1* 之后最新被发现的成骨细胞分化的关键转录因子, 属于锌指 DNA 结合蛋白。基因剔除鼠 (*Osx*^{-/-}) 的研究结果表明, *Osx* 缺失同样完全抑制成骨细胞分化, 但是破骨细胞分化, 血管侵入, 软骨细胞分化和软骨形成均正常。*Osx*^{-/-} 鼠表达正常水平的 *Cbfa1*, 而在 *Cbfa1*^{-/-} 鼠中并无 *Osx* 表达。所以, 在 *Cbfa1* 指导的成骨细胞分化途径中, *Osx* 处于 *Cbfa1* 的下游, 其表达离不开 *Cbfa1* 的存在^[13]。

3 *Cbfa1* 促进体内成骨细胞早期分化

尽管 *Cbfa1* 是成骨细胞分化和功能的关键因子, 但是能否通过过表达 *Cbfa1* 促进成骨细胞分化和/或增强成骨细胞功能, 从而促进骨发育, 仍然是一个未被解决的问题。我们的转基因鼠研究结果表明, 在 I 型胶原 (type I collagen) 启动子指导下的成骨细胞内 *Cbfa1* 持续过表达不能促进骨发育, 恰恰相反, *Cbfa1* 转基因导致严重骨发育不良并使之表现出多处骨折^[14]。转基因小鼠骨发育不良主要是由于外源 *Cbfa1* 抑制了成骨细胞成熟, 因为在转基因鼠骨骼内, 表达骨钙蛋白 (osteocalcin, 成骨细胞分化最晚期的标记基因) 的成骨细胞和由成骨细胞进一步转化而来的骨细胞急剧减少, 而表达骨桥蛋白 (osteopontin, 成骨细胞分化早期的标

记基因) 的成骨细胞明显上升。这使得骨基质的合成降低、骨吸收增强, 并最终使骨量和骨钙化程度降低^[14]。值得注意的是, 转基因小鼠骨骼内的成骨细胞数量无论是在出生时还是在生后发育阶段都明显高于对照, 表明过表达 *Cbfa1* 能够促进成骨细胞早期分化, 并通过抑制成骨细胞成熟导致早期的、不成熟的成骨细胞数量增加^[14]。

因此, 我们认为成骨细胞晚期分化不需要 *Cbfa1*, *Cbfa1* 只对成骨细胞早期分化起决定作用。*Cbfa1* 对于维持成骨细胞功能同样重要, 只是表达水平必须被降低到不能影响成骨细胞进一步分化。这一观点与前人根据体外实验结果得到的结论相一致。因为骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMP) 处理 C2C12 细胞能短暂诱导 *Cbfa1*, 与此同时 type I collagen 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 表达也被诱导, 但是 C2C12 细胞开始表达 osteopontin 和 osteocalcin, 并向成熟的成骨细胞分化时, 被诱导的 *Cbfa1* 明显下降。所以 *Cbfa1* 只是启动成骨细胞分化, 而不是成骨细胞分化的充分条件^[15]。另外, 体外培养的骨细胞系 MLO-Y4 正处于成骨细胞成熟后并向骨细胞转化过渡阶段, 此阶段几乎检测不到 *Cbfa1*^[16]。*Osx* 是在 *Cbfa1* 之后对骨形成起关键作用, 表达 *Cbfa1* 而不表达 *Osx* 的细胞仍然表达软骨细胞特异标记基因 II 型胶原 (type II collagen), 而并无成骨细胞特征^[13]。这两个证据也表明 *Cbfa1* 只对成骨细胞早期分化起决定作用。

4 *Cbfa1* 促进软骨细胞肥大

软骨细胞和成骨细胞都来源于共同未分化的间质细胞, 它们的分化受截然不同的分子机制调控, 其中 *L-Sox5*、*Sox6*、*Sox9* 等转录因子对软骨细胞分化、增殖起重要调控作用, 而在肥大软骨细胞中没有表达^[17]。这说明软骨细胞肥大化和凋亡与这些转录因子无关。然而原位杂交实验显示, *Cbfa1* 也在软骨细胞, 特别是在肥大化软骨细胞中表达^[14]。*Cbfa1* 的缺失使软骨细胞肥大化受到严重抑制^[11]。在体外培养的软骨细胞中, 过量表达 *Cbfa1* 促进软骨细胞肥大化^[18]。这些结果说明 *Cbfa1* 与软骨细胞肥大化有关。两项独立的转基因鼠实验进一步证明这种观点。在体内, 在 type II collagen 启动子和增强子的指导下, *Cbfa1* 在软骨细胞内过表达明显地促进软骨细胞肥大化^[19, 20], 并能够在一定程度上使 *Cbfa1*^{-/-} 软骨细胞肥大化和凋亡, 使

血管侵入软骨^[19]。而在软骨细胞内过量表达 DN-Cbfa1, 由于抑制内源 Cbfa1 的功能, 会使软骨细胞成熟受到抑制, 使软骨表现永久软骨特性^[20]。

5 Cbfa1 与破骨细胞分化和血管侵入有关

破骨细胞分化离不开成骨细胞。由于没有成骨细胞, *Cbfa1*^{-/-} 鼠的骨骼中破骨细胞数极少^[1], 而且 *Cbfa1*^{-/-} 头盖骨培养细胞不能有效促进破骨细胞分化^[21]。破骨细胞分化可能与早期的或不成熟的成骨细胞相关, 因为过表达 Cbfa1 的成骨细胞是不成熟的, 转基因老鼠的皮质骨上分布许多的破骨细胞^[14], 但在成熟成骨细胞被剔除的鼠体内, 破骨细胞分化和骨吸收丝毫不受影响^[22]。成骨细胞表达的 RANKL/OPGL (receptor activator NF- κ B ligand/osteoprotegerin ligand) 是破骨细胞分化的关键因子, 在正常鼠骨骼中表达很高, 在 *Cbfa1*^{-/-} 鼠中表达很低。维生素 D₃ (1 α , 25(OH)₂D₃) 促进正常鼠头盖骨培养细胞的 RANKL 表达水平, 却无法促进 *Cbfa1*^{-/-} 头盖骨培养细胞的 RANKL 表达水平^[21]。OPG (osteoprotegerin) 是由成骨细胞分泌的破骨细胞分化和功能的抑制因子, 其在体外培养细胞中的表达也同 Cbfa1 密切正相关^[23]。这些结果初步说明 Cbfa1 与破骨细胞形成有关。但是 Cbfa1 在体内的过表达并未促进 RANKL 和 OPG 的表达, 而且 Cbfa1 也不能促进体外培养细胞的 RANKL 表达^[14, 24]。因此, Cbfa1 与 RANKL 和 OPG 表达的关系尚需进一步研究。

另有实验证据表明, Cbfa1 还可能与血管侵入软骨组织有关。在体外培养的内皮细胞 MSS31 和在体内血管生成位点的内皮细胞中, 有 Cbfa1 的表达^[25]。Cbfa1 过表达能在体外促进成纤维细胞的血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达水平, 而 VEGF 是调控血管生成的关键因子^[26]。在正常软骨内, 随软骨细胞肥大化, VEGF 表达量上升。而 *Cbfa1*^{-/-} 或 DN-Cbfa1 软骨没有血管侵入, VEGF 表达没有类似变化。在体内, *Cbfa1*^{-/-} 软骨细胞内过表达 Cbfa1 可通过使 *Cbfa1*^{-/-} 软骨细胞肥大化, 使血管侵入软骨, 与此同时, 也使 VEGF 明显表达出来^[1, 19, 26]。我们最新的研究结果表明, 充分的软骨血管侵入离不开 Cbfa1^[27]。

6 Cbfa1 受多种细胞内外因素影响

尽管 Cbfa1 的功能研究得已经很详细, 但是关

于 Cbfa1 受调控机制到目前还不十分清楚。Cbfa1 活性不仅受到细胞内信号途径的调节, 还需要与其他一些因子相互作用。Cbfa1 表达也受许多生长因子、激素以及转录因子的影响, 其中 BMP 是促进成骨细胞分化极其有效的细胞外因子, 这类因子可通过 Smads 信号途径诱导 Cbfa1 表达, 并可能通过调节 Cbfa1-Osx 和其他转录因子来影响成骨细胞分化^[21]。此外, 转化生长因子 β (transforming growth factor β) 和过氧化物酶体增殖因子激活受体 γ 2 (peroxisome proliferator activated receptor γ 2) 抑制 Cbfa1 表达和成骨细胞分化^[28, 29]。碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α)、糖皮质激素 (glucocorticoid) 以及 Hoxa2 可能抑制或降低 Cbfa1 表达^[30~33]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2) 可诱导 Cbfa1 在培养的骨髓细胞中表达, 而雌激素 (estrogen) 能促进 Cbfa1 表达, 并可增进表达 Cbfa1 的前成骨细胞数量^[34~36]。体外培养的成骨细胞受到视黄酸 (retinoic acid) 刺激也会提高 Cbfa1 的表达^[37]。

详细深入了解 Cbfa1 启动子对于深入了解 Cbfa1 基因受调控的机制极为重要。小鼠 Cbfa1 有至少两个启动子, 分为远端和近端。启动子上含有多种可能的起正向或负向调控作用的顺式元件, 其中包括多个 PyGPyGGTPy, 可能参与 Cbfa1 负反馈方式的自主调节^[38]。1 α , 25(OH)₂D₃ 完全抑制鼠头盖骨原代培养细胞的 Cbfa1 的表达^[2], 可能是因为 Cbfa1 近端启动子还含有一个功能性的 1 α , 25(OH)₂D₃ 应答序列 (VDRE, -92 至 -16) 能同 VDR/retinoid X 受体相结合。当体外培养的成骨细胞受到 1 α , 25(OH)₂D₃ 处理后, Cbfa1 的表达受到抑制^[39]。遗憾的是, 目前关于 Cbfa1 基因受调控的机制了解得还不十分透彻, 而且大多是在体外水平。对于 Cbfa1 在成骨细胞和软骨细胞中特异表达的顺式元件及其与之相互作用的反式作用因子更是一无所知。

7 结论与展望

经过 5 年多的研究, 人们认识到 Cbfa1 这一转录因子是骨骼发育极为重要的遗传因素。在 Cbfa1 所指导的成骨细胞分化途径中, 高水平 Cbfa1 促进成骨细胞早期分化, 低水平的 Cbfa1 对维持成骨细胞的功能相当重要。Cbfa1 与破骨细胞分化有关, 促进软骨细胞成熟。又由于 Cbfa1 对于骨骼发育的

作用专一性很强, 将优越于各种生长因子和激素, 因此应用 Cbfa1 于代谢性骨骼疾病预防和治疗的研究将是非常有价值的。例如, 能否利用它来治疗骨关节炎, 或通过它使骨量增加, 配合抑制骨吸收来治疗骨质疏松。

在进一步发现 Cbfa1 新功能和新的调控骨骼发育因子的同时, Cbfa1 基因受调控的分子机制的研究也十分紧迫, 应当尽快弄清调控 Cbfa1 的各种直接和间接作用因子, 包括在 Cbfa1 启动子上, 参与 Cbfa1 在成骨细胞和软骨细胞中特异表达的顺式元件及与之相互作用的反式作用因子。弄清楚 Cbfa1-Osx 以外其他 Cbfa1 下游转录因子 (如决定成骨细胞的成熟及其向骨细胞的转化) 以及与 Cbfa1 或 Osx 相互作用的共调节因子同样重要。一些相关研究工作目前正在作者实验室开展。

参 考 文 献

- Komori T, Yagi H, Nomura S, *et al.* Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*, 1997, **89** (5): 755~ 764
- Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, *et al.* Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*, 1997, **89** (5): 747~ 754
- Mundlos S, Otto F, Mundlos C, *et al.* Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell*, 1997, **89** (5): 773~ 779
- Inada M, Yasui T, Nomura S, *et al.* Maturational disturbance of chondrocytes in *Cbfa1*-deficient mice. *Dev Dyn*, 1999, **214** (4): 279~ 290
- Thirunavukkarasu K, Mahajan M, McLarren K W, *et al.* Two domains unique to osteoblast-specific transcription factor Osf2/Cbfa1 contribute to its transactivation function and its inability to heterodimerize with Cbfb. *Mol Cell Biol*, 1998, **18** (7): 4197~ 4208
- Harada H, Tagashira S, Fujiwara M, *et al.* Cbfa1 isoforms exert functional differences in osteoblast differentiation. *J Biol Chem*, 1999, **274** (11): 6972~ 6978
- Choi J Y, Pratap J, Javed A, *et al.* Subnuclear targeting of Runx/Cbfa/AML factors is essential for tissue specific differentiation during embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (15): 8650~ 8655
- Banerjee C, Javed A, Choi J Y, *et al.* Differential regulation of the two principal Runx2/Cbfa1 N-terminal isoforms in response to bone morphogenetic protein 2 during development of the osteoblast phenotype. *Endocrinology*, 2001, **142** (9): 4026~ 4039
- Sudhakar S, Li Y, Katz M S, *et al.* Translational regulation is a control point in RUNX2/Cbfa1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **289** (2): 616~ 622
- Lengner C J, Drissi H, Choi J Y, *et al.* Activation of the bone-related Runx2/Cbfa1 promoter in mesenchymal condensations and developing chondrocytes of the axial skeleton. *Mech Dev*, 2002, **114** (1-2): 167~ 170
- Kobayashi H, Gao Y H, Ueta C, *et al.* Multilineage differentiation of Cbfa1-deficient calvarial cells *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **273** (2): 630~ 636
- Ducy P, Starbuck M, Priemel M, *et al.* A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev*, 1999, **13** (8): 1025~ 1036
- Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, *et al.* The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*, 2002, **108** (1): 17~ 29
- Liu W, Toyosawa S, Furuichi T, *et al.* Overexpression of Cbfa1 in osteoblasts inhibits osteoblast maturation and causes osteopenia with multiple fractures. *J Cell Biol*, 2001, **155** (1): 157~ 166
- Lee M H, Javed A, Kim H J, *et al.* Transient upregulation of CBFA1 in response to bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factor beta1 in C2C12 myogenic cells coincides with suppression of the myogenic phenotype but is not sufficient for osteoblast differentiation. *J Cell Biochem*, 1999, **73** (1): 114~ 125
- Kato Y, Windle J J, Koop B A, *et al.* Establishment of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4. *J Bone Miner Res*, 1997, **12** (12): 2014~ 2023
- de Crombrughe B, Lefebvre V, Nakashima K. Regulatory mechanisms in the pathways of cartilage and bone formation. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, **13** (6): 721~ 727
- Enomoto H, Enomoto-Iwamoto M, Iwamoto M, *et al.* Cbfa1 is a positive regulatory factor in chondrocyte maturation. *J Biol Chem*, 2000, **275** (12): 8695~ 8702
- Takeda S, Bonnamy J P, Owen M J, *et al.* Continuous expression of *Cbfa1* in non-hypertrophic chondrocytes uncovers its ability to induce hypertrophic chondrocyte differentiation and partially rescues Cbfa1-deficient mice. *Genes Dev*, 2001, **15** (4): 467~ 481
- Ueta C, Iwamoto M, Kanatani N, *et al.* Skeletal malformations caused by overexpression of Cbfa1 or its dominant negative form in chondrocytes. *J Cell Biol*, 2001, **153** (1): 87~ 99
- Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev*, 2000, **21** (4): 393~ 411
- Corral D A, Amling M, Priemel M, *et al.* Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (23): 13835~ 13840
- Thirunavukkarasu K, Halladay D L, Miles R R, *et al.* The osteoblast-specific transcription factor Cbfa1 contributes to the expression of osteoprotegerin, a potent inhibitor of osteoclast differentiation and function. *J Biol Chem*, 2000, **275** (33): 25163~ 25172
- O'Brien C A, Kern B, Gubrij I, *et al.* Cbfa1 does not regulate RANKL gene activity in stromal/osteoblastic cells. *Bone*, 2002, **30** (3): 453~ 462
- Namba K, Abe M, Saito S, *et al.* Indispensable role of the transcription factor PEBP2/CBF in angiogenic activity of a murine endothelial cell MSS31. *Oncogene*, 2000, **19** (1): 106~ 114
- Zelzer E, Glotzer D J, Hartmann C, *et al.* Tissue specific regulation of VEGF expression during bone development requires Cbfa1/Runx2. *Mech Dev*, 2001, **106** (1-2): 97~ 106
- Himeno M, Enomoto H, Liu W, *et al.* Impaired vascular invasion of Cbfa1-deficient cartilage engrafted in the spleen. *J Bone Miner Res*, 2002, **17** (7): 1297~ 1305
- Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman E J, *et al.* Inhibition of Osf2/Cbfa1 expression and terminal osteoblast differentiation by PPAR γ 2. *J Cell Biochem*, 1999, **74** (3): 357~ 371
- Alliston T, Choy L, Ducy P, *et al.* TGF-beta-induced repression of CBFA1 by Smad3 decreases cbfa1 and osteocalcin expression and inhibits osteoblast differentiation. *EMBO J*, 2001, **20** (9): 2254~ 2272

- 30 Kanzler B, Kuschert S J, Liu Y H, *et al.* Hoxa2 restricts the chondrogenic domain and inhibits bone formation during development of the branchial area. *Development*, 1998, **125** (14): 2587~ 2597
- 31 Chang D J, Ji C, Kim K K, *et al.* Reduction in transforming growth factor β receptor I expression and transcription factor Cbfa1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem*, 1998, **273** (9): 4892~ 4896
- 32 Tsuji K, Noda M. Transient suppression of core-binding factor alpha 1 expression by basic fibroblast growth factor in rat osteoblast-like osteosarcoma ROS17/2.8 cells. *J Bone Miner Metab*, 2001, **19** (4): 213~ 219
- 33 Gilbert L, He X, Farmer P, *et al.* Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/PeBP2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor alpha. *J Biol Chem*, 2002, **277** (4): 2695~ 2701
- 34 Yoshida K, Oida H, Kobayashi T, *et al.* Stimulation of bone formation and prevention of bone loss by prostaglandin E EP4 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (7): 4580~ 4585
- 35 Dang Z C, van Bezooijen R L, Karperien M, *et al.* Exposure of KS483 cells to estrogen enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis. *J Bone Miner Res*, 2002, **17** (3): 394~ 405
- 36 Plant A, Samuels A, Perry M J, *et al.* Estrogen-induced osteogenesis in mice is associated with the appearance of Cbfa1-expressing bone marrow cells. *J Cell Biochem*, 2002, **84** (2): 285~ 294
- 37 Jimenez M J, Balbin M, Alvarez J, *et al.* A regulatory cascade involving retinoic acid, Cbfa1, and matrix metalloproteinase is coupled to the development of a process of perichondrial invasion and osteogenic differentiation during bone formation. *J Cell Biol*, 2001, **155** (7): 1333~ 1344
- 38 Drissi H, Luc Q, Shakoori R, *et al.* Transcriptional autoregulation of the bone related CBFA1/RUNX2 gene. *J Cell Physiol*, 2000, **184** (3): 341~ 350
- 39 Drissi H, Pouliot A, Koolloos C, *et al.* 1, 25-(OH)-vitamin D3 suppresses the bone-related RUNX2/Cbfa1 gene promoter. *Exp Cell Res*, 2002, **274** (2): 323~ 333

Cbfa1 in Skeleton Formation and Growth*

LIU Wen-Guang**, WANG Hong-Zhen, ZENG Xian-Lu

(Institute of Cell Biology and Genetics, Northeast Normal University, Changchun 130024, China)

Abstract Skeleton is mainly composed of two different tissues: bone and cartilage. Recent studies show that Cbfa1 is not only a key regulator controlling bone formation and growth, but also important in cartilage maturation. And it may also be involved in osteoclastogenesis and cartilage vascular invasion.

Key words osteoblast, chondrocyte, osteoclast, differentiation, vascular invasion, Cbfa1

* This work was supported by grants from The Youth Science Fund of Northeast Normal University and The National Natural Sciences Foundation of China (30270660).

** Corresponding author. Tel: 86-431-5269317, E-mail: lwggj@hotmail.com

Received: July 25, 2002 Accepted: September 12, 2002