

# 骨吸收与骨形成耦联中 Eph/ephrin 信号转导的研究进展\*

赵 鹄 毛英杰 谷志远\*\*

(浙江大学医学院附属口腔医院, 杭州 310006)

**摘要** 破骨细胞的骨吸收活动与成骨细胞的骨形成活动相互作用调节, 形成一种特殊的耦联机制, 影响骨骼生长、发育及正常骨组织结构的维持。最近几年提出的 Eph/ephrin 双向信号转导在骨吸收与骨形成耦联中的研究越来越受到关注。从 Eph/ephrin 分子结构、信号转导机制及生物学意义等几方面对该理论作一阐述。

**关键词** 破骨细胞, 成骨细胞, Eph, ephrin, 双向信号转导

**学科分类号** R68, R780.2

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2009.00093

破骨细胞的骨吸收活动与成骨细胞的骨形成活动相互作用调节, 形成一种特殊的耦联机制, 影响骨骼生长、发育及正常骨组织结构的维持, 持续终生。该耦联机制调节发生异常, 会破坏骨重建和骨稳态, 引发骨质疏松症、骨质疏松等骨量平衡失调所致的疾病以及肿瘤、炎症等所致的骨质异常表型。因此, 该耦联的分子机制一直是骨生理和骨疾病研究、治疗及药物研发的重点对象。近几年, Eph/ephrin 信号转导通路异军突起, 凭借对成骨细胞、破骨细胞耦联活动中关键问题的成功诠释, 在骨组织领域受到越来越多的关注。本文从 Eph/ephrin 分子结构、信号转导机制、生物学意义等方面对该理论及其研究进展作一阐述。

## 1 骨重建中的骨吸收与骨形成耦联

骨重建是一种有序、耦联的骨吸收和骨形成过程。根据破骨细胞及成骨细胞在该耦联机制中优势地位的转换, 可人为地将骨组织重建过程划分为三个阶段: 起始阶段、过渡阶段、终止阶段<sup>[1]</sup>。起始阶段指破骨前体细胞的募集、诱导分化、活化及其骨吸收; 过渡阶段指骨吸收活动逐渐被抑制、破骨细胞以 Bim-caspase-3 轴的负反馈方式<sup>[2]</sup>或通过雌激素调节诱导 Fas/FasL 系统方式<sup>[3]</sup>凋亡、骨吸收陷窝表面成骨细胞的募集、分化、准备开始形成新骨; 终止阶段指类骨质形成、矿化、完全修复骨吸收,

局部骨重建活动进入静止期<sup>[4]</sup>。

过渡阶段是骨吸收转向骨形成的过程, 它具有两个独特的特点: a. 时间上, 骨吸收停止的同时, 伴随着骨形成的开始; b. 位置上, 成骨细胞总是在破骨细胞形成的骨吸收陷窝中募集、分化并重建该骨“缺损”<sup>[4,5]</sup>。骨吸收与骨形成耦联的分子机制必须能解释这两个关键问题。

近几十年, 国内外学者作了大量体内外研究, 大致提出了如下 4 种机制<sup>[1,4,5]</sup>: 第一种机制, 破骨细胞与成骨细胞同属一种细胞谱系, 成骨细胞来源于破骨细胞。这种机制已被完全否认<sup>[4]</sup>。第二种机制, 破骨细胞通过骨吸收活动释放出骨基质中的胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、转化生长因子(transfect growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )等, 从而调节成骨细胞的分化成熟及其骨形成活动<sup>[4]</sup>。第三种机制, 骨吸收停止时, 破骨细胞自身释放出生长因子调节后续的细胞性活动, 这些因子如 S1P (sphingosine 1-phosphate)<sup>[6]</sup>、PDGF BB(B polypeptide chain platelet-derived growth factor homodimer)<sup>[7]</sup>。但

\* 国家自然科学基金(30700958)和浙江省医药卫生科学研究基金(2007A131)资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0571-87217225, E-mail: zhaojuanss@hotmail.com

收稿日期: 2009-02-20, 接受日期: 2009-03-27

是, 第二、三种机制仍然无法明确解释骨重建不同阶段中的一些关键问题<sup>[4]</sup>. 第四种机制, 是近期被报道的破骨细胞与成骨细胞间 EphB4/ephrinB2 双向信号转导<sup>[8]</sup>, 即成熟破骨细胞与成骨前体细胞间存在接触依赖性的 EphB4/ephrinB2 双向信号转导, 其正向信号转导促进成骨细胞分化的同时, 反向信号转导抑制了破骨细胞的分化及其骨吸收活性, 这一机制很好地解释了相同位置上骨吸收转向骨形成的有序性问题. 以下详细阐述此机制.

## 2 骨吸收与骨形成耦联中 Eph/ephrin 双向信号转导的分子机制

### 2.1 Eph 受体及 ephrin 配体的结构特点及其双向信号转导

Eph(erythropoietin-producing hepatocyte kinases)受体是酪氨酸蛋白激酶受体家族中最大的亚家族, ephrin(Eph receptor interacting proteins)是其配体. 在人类基因组中, Eph 受体共有 14 个成员, 分为 2 个亚类 EphA(EphA1~EphA8)和 EphB(EphB1~EphB6)<sup>[5,9]</sup>, 它们的胞外区由配体结合区域及 2 个纤维连接蛋白 III 型重复序列(fibronectin type III repeats)组成, 胞浆部分含有近膜结构域、酪氨酸激酶结构域、SAM(sterile- $\alpha$ -motif)结构域以及 PDZ(postsynaptic density protein/disc large/zona occludens)结构域的结合模序. Ephrin 配体有 8 个成员, 也被分成 2 个亚类 ephrinA(ephrinA1~ephrinA5)和 ephrinB(ephrinB1~ephrinB3). ephrinA 本身不具有跨膜结构域, 而是通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidyl inositol, GPI)锚定在细胞膜上, ephrinB 均有一个跨膜结构域和很短的胞内区, 胞内区域是高度保守的, 含有多重酪氨酸, 而 C 端 YKV 基序含 PDZ 结构域蛋白的结合位点. 通常, EphA 受体与 ephrinA 配体结合, EphB 受体与 ephrinB 配体结合, 但是 EphA4 可同时与 ephrinA 及 ephrinB 结合, ephrinA5 可结合 EphB2.

Eph 和 ephrin 是膜结合蛋白, 它们必须是膜结合型或者人为地通过抗体成簇(cluster)后才具有活性, 因此它们之间的信号传导依赖于细胞间接触<sup>[10,11]</sup>. Ephrin 不仅作为 Eph 的配体, 它还具有受体样的功能, 即在以 ephrin 为配体向 Eph 表达细胞胞内转导信号(正向信号)的同时, ephrin 也反向对自身细胞胞内信号转导(反向信号), 且正、反向信号皆可通过酪氨酸磷酸化依赖或非依赖转导途径向细胞内传递<sup>[5,9,10,12~14]</sup>.

### 2.2 骨吸收与骨形成耦联中的 Eph/ephrin 信号转导机制

Zhao 等<sup>[8]</sup>最先报道骨吸收与骨形成耦联中的 Eph/ephrin 双向信号转导. 他们发现, RANKL 体外诱导培养的破骨前体细胞和骨组织中的成熟破骨细胞均表达 ephrinB1 和 ephrinB2, 而成骨前体细胞表达多种 ephrinB 及 EphB, 特别是 EphB4. 通过功能获得及功能缺失(gain- and loss-of-function)实验, 他们证明两种细胞间的 EphB4/ephrinB2 信号转导具有双向调控作用: 一方面, 反向信号转导通过 ephrinB2 C 端 YKV 基序与胞内含 PDZ 结构域的蛋白质相互作用, 向下游转导信号, 抑制 c-Fos-NFATc1 转录级联反应(负反馈), 从而抑制破骨细胞的分化. 另一方面, 经 EphB4 的正向信号使成骨前体细胞内的成骨分化标志物表达增强, 促进了成骨细胞的分化, 其胞内转导通路可能是降低 RhoA 活性. 转基因小鼠的体内研究也提供了支持性的实验结果<sup>[8]</sup>, 成骨细胞特异性 EphB4 过表达的小鼠股骨骨密度增加, 骨组织内破骨细胞数量及大小明显降低, 尿液中 DPD 量(骨吸收作用释放)亦有减少.

Zhao 等的这项研究结果具有重大意义, 膜结合蛋白 EphB4/ephrinB2 通过成熟破骨细胞和成骨前体细胞间的直接接触引发双向信号转导, 抑制破骨细胞分化和骨吸收, 促进成骨细胞分化和骨形成, 成功解释了骨重建中骨吸收向骨形成转化的有序性和同位置这两个关键问题, 提示该信号转导是骨吸收和骨形成耦联的关键机制<sup>[1,4]</sup>.

关于破骨细胞 ephrinB2 表达沉默的转基因小鼠骨组织表型与野生型小鼠无明显差异这一现象, Zhao 等<sup>[8]</sup>认为这可能由于破骨细胞同时表达的 ephrinB1 起到补偿效应. 但是, Allan 等<sup>[15]</sup>则认为可能原因是成骨细胞共表达 ephrinB2 和 EphB4, 相互接触的成骨细胞之间也可以发生 EphB4/ephrinB2 信号转导. Zhao 等<sup>[8]</sup>也认为成骨细胞共表达 ephrinB2 和 EphB4 有利于骨重建终止阶段中成骨细胞骨形成活动的维持. 值得注意的是, 成骨细胞共表达多种类型的 Ephrin 和 Eph, 可能产生更多不同的表型. 虽然尚无直接的文献报道, 但根据在神经元等其他组织细胞中的研究结果, 这可能使骨稳态中 Eph/ephrin 信号通路的效应具有多变性, 即便是相同的信号分子, 也可能带来相反的结果<sup>[10,12~14]</sup>. 究其原因, 是由于 Eph/ephrin 信号转导的如下特点: a. 共表达 ephrin 和 Eph 的细胞会

发生自身 Eph/ephrin 相结合的顺式(*in cis*)信号转导, 这种顺式信号转导通常会抑制分别表达 ephrin、Eph 的细胞间的反式(*in trans*)双向信号转导<sup>[12]</sup>. b. 细胞共表达的 ephrin 和 Eph 可以分布于细胞膜表面的不同脂筏, 这种膜局限性结构分隔了同一细胞表面的 ephrin 和 Eph, 阻止了顺式信号传导, 但当与其他细胞接触时, ephrin 和 Eph 可分别发生独立的信号转导, 两者的相对丰度及其信号强度的相对强弱, 决定了细胞的不同反应<sup>[13]</sup>. c. 膜结合型的 ephrin 和 Eph 必须成簇, 才能引起相应受体和配体的活化, 但 Eph/ephrin 多聚体的成簇大小和比例不仅可影响信号强度, 还可能改变下游信号转导途径, 最终导致不同结果<sup>[10, 14]</sup>.

另一方面, 最近有学者对破骨细胞表达 ephrinB2 促进成骨细胞分化及功能的作用提出质疑. Allan 等<sup>[15]</sup>观察免疫组化染色的大鼠股骨骺端切片, 发现所有的破骨细胞和较成熟骨组织中的成骨细胞 ephrinB2 表达阳性, 但是两种细胞的位置并不相近. 因此, 破骨细胞表达的 ephrinB2 和成骨细胞表达的 ephrinB2, 究竟哪一个在动物体内的成骨细胞分化及功能中占有重要地位, 尚需进一步研究<sup>[16]</sup>.

还有其他一些关于 Eph/ephrin 信号分子对成骨细胞分化作用的报道. Kuroda 等<sup>[17]</sup>研究了发育中鼠长骨生长板的肥大软骨细胞及成骨细胞中 EphA4 蛋白表达情况, 认为 EphA4 蛋白影响着成骨及软骨骨化, 特别在成骨细胞及肥大软骨细胞的终末期作用更加显著, 但是具体哪个 ephrin 配体与成骨细胞 EphA4 受体相关有待进一步研究.

### 2.3 骨组织中, Eph/ephrin 信号转导与其他信号途径的交叉

Eph/ephrin 双向信号转导与其他信号通路存在交叉, 相互协调, 参与调节心血管发生、神经系统等生物行为, 这方面已有大量的研究<sup>[9, 12]</sup>. 但是骨骼系统生长发育及骨稳态中此方面的研究尚存不足.

甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 或 PTH 相关肽 (PTH-related peptide, PTHrP) 可增强成骨细胞 ephrinB2 的表达, 从而以接触依赖的旁分泌或自分泌方式促进其他成骨细胞(表达 EphB4 和 EphB2)分化和骨形成<sup>[15]</sup>. 而抑制成骨细胞 IGF-1 受体, 可以降低 ephrinB2 的表达, 并且拮抗 PTH 对 ephrinB2 表达的上调作用, 抑制成骨前体细胞的增殖分化, 从而导致骨量及骨膜成骨减少<sup>[18]</sup>.

Eph/ephrin 信号转导可调节细胞间隙连接通讯(gap junction communication, GJC), GJC 紊乱可影响细胞分选、胰岛素分泌及骨骼发育等生物现象<sup>[14]</sup>.

EphB4 受体处于成骨细胞分化调节级联的上游, 经 Src、PI3K-Akt<sup>[10]</sup>、Ras/Rho 蛋白<sup>[19]</sup>等传递信号影响细胞分化. Rho 激酶(ROK)可刺激原代鼠颅盖骨成骨细胞分化, 而巴氏杆菌毒素(*Pasteurella multocida* toxin, PMT)负调节 Rho-ROK 信号通路抑制成骨细胞分化<sup>[20]</sup>.

## 3 骨吸收与骨形成耦联中 Eph/ephrin 双向信号转导与骨疾病

Eph/ephrin 双向信号转导已被证实参与诸多生物学领域, 包括神经发育与再生、免疫功能、糖尿病与血糖平衡、肠道疾病、血管发生及癌瘤<sup>[21]</sup>等方面. 近年, Eph/ephrin 双向信号转导在骨组织的发育异常、成熟骨组织的骨稳态失衡及其他骨相关疾病等领域的研究引起了广泛关注, 越来越多的研究提示它们在这些领域的潜在重要作用<sup>[5, 21]</sup>.

### 3.1 骨组织的发育异常

Compagni 等<sup>[22]</sup>发现, 定向失活 ephrinB1 的小鼠出现中轴及四肢骨骼发育异常, 表现为成对肋骨不对称、胸骨节融合、腕骨软骨不正常分节及异常骨增生, EphB2/EphB3 受体突变的小鼠具有类似的表型. Davy 等<sup>[23]</sup>发现, EphB2/EphB3 及 ephrinB1 突变小鼠出现了腭裂、颅骨穹窿发育缺陷、颅缝早闭及其他骨发育异常症状, ephrinB1 胞内区 PDZ 结合区域突变小鼠的骨组织量明显少于野生型小鼠<sup>[24]</sup>. 人类罕见的 X-连锁颅面疾病 Craniofrontonasal 综合症 (CFNS) 与 EphrinB1 基因突变关系密切<sup>[23, 25, 26]</sup>.

### 3.2 骨稳态失衡导致的疾病

骨稳态的维持是破骨细胞的骨吸收活动与成骨细胞的骨形成活动相互协调的结果. Eph/ephrin 双向信号转导可促进成骨细胞分化增殖、抑制破骨细胞分化. 当骨稳态失衡时, 若骨形成量大于骨吸收量, 则表现为骨质增加, 严重者可引起骨硬化症等疾病. 反之, 当骨吸收量超过骨形成量时就会使骨组织量减少, 导致骨质疏松, 严重者可引发骨质疏松性骨折等疾病<sup>[1, 4, 8]</sup>.

多发性骨髓瘤是一种溶骨性骨疾病, 表现为破骨细胞骨吸收能力增强、成骨细胞骨形成能力减弱, 明确机制尚不清楚, 但可能是骨髓瘤细胞通过负调控成骨细胞表达 EphB4, 影响 Eph/ephrin 双向

信号转导,从而干扰破骨细胞骨吸收活动与成骨细胞骨形成活动的耦联机制造成<sup>[27]</sup>. Kwan 等<sup>[28]</sup>发现,骨关节炎软骨下的骨组织中,具有前吸收性状(proresorption properties)的成骨细胞 EphB4 表达增强, ephrinB2 刺激既可减少该细胞分泌的促进破骨细胞骨吸收的信号分子(如 IL-1 $\beta$  等),也可使其共培养的破骨前体细胞的骨吸收活性降低,说明 ephrinB2 对骨关节炎的组织结构有保护作用,提示 ephrinB2 可作为骨关节炎等溶骨性疾病的潜在治疗药物.

### 3.3 其他骨相关性疾病

Vaught 等<sup>[29]</sup>研究发现, EphA2 受体是乳腺癌骨转移中骨组织破坏的潜在调节者,乳腺癌细胞中 EphA2 受体过表达可促进溶骨性骨疾病的发生. 骨组织还是前列腺癌的主要转移部位,在已发生骨转移的骨组织中 ephrinA1 表达明显下降<sup>[30]</sup>.

## 4 结论及展望

Eph 受体及 eprine 配体是细胞信号转导的重要信号分子, Eph/ephrin 介导的双向信号转导已被证实神经发育、血管发生及肿瘤等领域起到重要作用,但在骨组织领域的研究尚处起步阶段. 破骨细胞的骨吸收活动与成骨细胞的骨形成活动形成特殊耦联机制, Eph/ephrin 双向信号转导机制的提出从新的角度对其进行了阐述分析,合理地解释了其中一些关键问题,说明 Eph/ephrin 双向信号转导机制是成骨细胞和破骨细胞功能耦联的重要通路,是骨吸收向骨形成转化的关键,因此,对于该信号机制的充分研究,有助于开发针对骨吸收和骨形成耦联的特异靶点和药物,预防及治疗相应致病机理的各种骨稳态失衡疾病. 要实现这一目标,尚需要进行系列广泛而深入的基础和临床研究. 包括: a. 明确有哪些 Eph/ephrin 参与骨稳态、骨发育? 它们的作用分别是什么? 下游通路是什么? b. 明确各种骨稳态失衡疾病中骨重建过程和 Eph/ephrin 信号通路发生了怎样的改变? 即其发病机理是什么? c. 明确 Eph/ephrin 双向信号转导与相关的其他信号通路形成了怎样的通路网络? 信号网络中,各个通路的作用和相互关系是什么? d. 以体内实验和动物整体水平的实验来验证体外实验和分子细胞水平的实验结果,最终过渡到临床实验的验证.

## 参 考 文 献

1 Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. Arch

- Biochem Biophys, 2008, **473**(2): 201~209
- 2 Wakeyama H, Akiyama T, Takahashi K, *et al.* Negative feedback loop in the Bim-caspase-3 axis regulating apoptosis and activity of osteoclasts. J Bone Miner Res, 2007, **22**(10): 1631~1639
- 3 Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, *et al.* Estrogen prevents bone loss *via* estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. Cell, 2007, **130**(5): 811~823
- 4 Mundy G R, Elefteriou F. Boning up on ephrin signaling. Cell, 2006, **126**(3): 441~443
- 5 Edwards C M, Mundy G R. Eph receptors and ephrin signaling pathways: a role in bone homeostasis. Int J Med Sci, 2008, **5**(5): 263~272
- 6 Ryu J, Kim H J, Chang E J, *et al.* Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. EMBO J, 2006, **25** (24): 5840~5851
- 7 Sullivan S O, Naot D, Callon K, *et al.* Imatinib promotes osteoblast differentiation by inhibiting PDGFR signaling and inhibits osteoclastogenesis by both direct and stromal cell-dependent mechanisms. J Bone Miner Res, 2007, **22** (11): 1679~1689
- 8 Zhao C, Irie N, Takada Y, *et al.* Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. Cell Metab, 2006, **4**(2): 111~121
- 9 王 林, 郑国光. Eph-ephrin 介导反向信号传递的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2007, **34**(11): 1142~1146  
Wang L, Zheng G G. Prog Biochem Biophys, 2007, **34**(11): 1142~1146
- 10 Pasquale E B. Eph receptor signalling casts a wide net on cell behaviour. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, **6**(6): 462~475
- 11 Vearing C J, Jackmann M. Eph receptor signaling: dimerisation just isn't enough. Growth Factors, 2005, **23**(1): 67~76
- 12 Arvanitis D, Davy A. Eph/ephrin signaling: networks. Genes Dev, 2008, **22**(4): 416~429
- 13 Egea J, Klein R. Bidirectional Eph-ephrin signaling during axon guidance. Trends Cell Biol, 2007, **17**(5): 230~238
- 14 Poliakov A, Cotrina M, Wilkinson D G. Diverse roles of eph receptors and ephrins in the regulation of cell migration and tissue assembly. Dev Cell, 2004, **7**(4): 465~480
- 15 Allan E H, Hausler K D, Wei T, *et al.* EphrinB2 regulation by PTH and PTHrP revealed by molecular profiling in differentiating osteoblasts. J Bone Miner Res, 2008, **23**(8): 1170~1181
- 16 Lorenzo J. Ephs and ephrins: a new way for bone cells to communicate. J Bone Miner Res, 2008, **23**(8): 1168~1169
- 17 Kuroda C, Kubota S, Kawata K, *et al.* Distribution, gene expression, and functional role of EphA4 during ossification. Biochem Biophys Res Commun, 2008, **374**(1): 22~27
- 18 Wang Y, Nishida S, Boudignon B M, *et al.* IGF-I receptor is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on bone. J Bone Miner Res, 2007, **22**(9): 1329~1337
- 19 Noren N K, Pasquale E B. Eph receptor-ephrin bidirectional signals that target Ras and Rho proteins. Cell Signal, 2004, **16**(6): 655~666
- 20 Harmey D, Stenbeck G, Nobe C D, *et al.* Regulation of osteoblast differentiation by Pasteurella multocida toxin (PMT): a role for Rho

- GTPase in bone formation. *J Bone Miner Res*, 2004, **19**(4): 661~670
- 21 Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease. *Cell*, 2008, **133**(1): 38~52
  - 22 Compagni A, Logan M, Klein R, *et al.* Control of skeletal patterning by ephrinb1-ephb interactions. *Dev Cell*, 2003, **5**(2): 217~230
  - 23 Davy A, Bush J O, Soriano P. Inhibition of gap junction communication at ectopic Eph/ephrin boundaries underlies craniofrontonasal syndrome. *PloS Biol*, 2006, **4**(10): 1763~1776
  - 24 Davy A, Aubin J, Soriano P. Ephrin-b1 forward and reverse signaling are required during mouse development. *Genes Dev*, 2004, **18**(5): 572~583
  - 25 Twigg S R, Kan R, Babbs C, *et al.* Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(23): 8652~8657
  - 26 Wieland I, Jakubiczka S, Muschke P, *et al.* Mutations of the ephrin-b1 gene cause craniofrontonasal syndrome. *Am J Hum Genet*, 2004, **74**(6): 1209~1215
  - 27 Bates A L, Mundy G R, Edwards C M. Myeloma cells decrease EphB4 expression in osteoblasts: A novel mechanism for regulation of bone formation in multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*, 2008, **34**(Suppl 1): S63
  - 28 Kwan Tat S, Pelletier J P, Amiable N, *et al.* Activation of the receptor EphB4 by its specific ligand ephrin B2 in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Rheum*, 2008, **58**(12): 3820~3830
  - 29 Vaught D, Brantley-Sieders D M, Chen J. EphA2 induced osteolysis: A novel mechanism for osteoclast activation mediated by breast cancer-bone cell interactions. *Proceedings of the 99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Diego, CA, 2008: 2523
  - 30 Morrissey C, True L D, Roudier M P, *et al.* Differential expression of angiogenesis associated genes in prostate cancer bone, liver and lymph node metastases. *Clin Exp Metastasis*, 2008, **25**(4): 377~388

## Progress in Researches of Eph/ephrin Signaling in Coupling of Bone Resorption and Bone Formation\*

ZHAO Juan, MAO Ying-Jie, GU Zhi-Yuan\*\*

(The Affiliated Hospital of Stomatology, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

**Abstract** Osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation are coordinated as a coupled mechanism to effect the development of bone and to maintain bone homeostasis. Recently reported Eph/ephrin bidirectional signaling between osteoclasts and osteoblasts plays a pivot role in bone homeostasis and casts new light on coupling of bone resorption and bone formation, which is gaining more and more attention in researches of bone biology and bone diseases. The present article aims to address the researches on the Eph/ephrin bidirectional signaling between osteoblasts and osteoclasts with molecular constitution, mechanism of the signal transduction, biological significance and so on.

**Key words** osteoclasts, osteoblasts, Eph receptors, ephrin ligands, bidirectional signal transduction

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2009.00093

---

\*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30700958), Scientific Research Foundation for Medicine and Health from Health Bureau of Zhejiang Province (2007A131).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-571-87217225, E-mail: zhaojuanss@hotmail.com

Received: February 20, 2009 Accepted: March 27, 2009