

CN/NFAT 信号通路与骨代谢研究进展

张雯雯(综述) 徐进(审校)

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)07-0670-05

摘要: 近年来,随着对骨质疏松症研究的日益增多,与其有关的信号转导途径的研究也在深入开展。鉴于骨质疏松症的发生主要体现在由成骨细胞引起的“骨重建”与破骨细胞引起的“骨吸收”相互偶联的动态变化过程中,通过对钙调磷酸酶(calcineurin)/活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells)(CN/NFAT)信号通路的研究,以期进一步明确骨质疏松症的发病机理,为骨质疏松的治疗及预防提供新的思路 and 理论依据。

关键词: CN/NFAT 信号通路; 骨质疏松; 破骨细胞; 成骨细胞

Advances in CN/NFAT signal pathway and bone metabolism ZHANG Wenwen, XU Jin. Department of Endocrinology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China

Corresponding author: XU Jin, Email: xujin@medmail.com.cn

Abstract: In recent years, with the increasing study of osteoporosis, its associated signal transduction pathways in the study also thorough development. In view of the occurrence of osteoporosis mainly embodied in the osteoblast cause by the “bone remodeling” and osteoclast cause by the “bone absorption” mutual coupling dynamic changes of the process, through the study of calcineurin/nuclear factor of activated T-cells (CN/NFAT) signaling pathway, we will further clarify the pathogenesis of osteoporosis, and provide new train of thought and theory basis for the treatment and prevention of osteoporosis.

Key words: CN/NFAT signal pathway; Osteoporosis; osteoclast; osteoblast

骨质疏松症是以骨组织显微结构受损,骨矿成分和骨基质等比例不断减少,骨质变薄,骨小梁数量减少,骨脆性增加和骨折危险度升高的一种全身骨代谢障碍的疾病。随着人口老年化,骨质疏松症发病率逐年增加,由它引起的多种骨折近年来呈上升趋势,导致患者独立生活能力降低或丧失,已成为危害人类健康的一大问题。科研的深入使人们了解到,骨吸收过多或形成不足引起平衡失调的最终结果会导致骨量的减少和骨微细结构的变化,就会形成骨质疏松,但骨质疏松症作用的细胞、分子机制终究要从信号转导途径中挖掘,这样才有可能找到其发挥作用的靶位点,才能明确骨质疏松症的发病机理,进而达到更好的预防和治疗骨质疏松的目的。因此,本文谨就钙调磷酸酶(calcineurin, CN)/活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)(CN/NFAT)信号通路与骨代谢关系和骨质

疏松发生机理的研究进展做一综述。

1 CN/NFAT 通路及其作用机制

1.1 钙调磷酸酶

钙调磷酸酶(CN)是细胞信号转导通路中的一种丝/苏氨酸磷酸酶,是目前已知的唯一[Ca²⁺]和钙调素(calmodulin, CaM)激活的磷酸酶,由催化亚基 CnA 和调节亚基 CnB 组成, CnA 包含三个结构域:催化区域, B 亚基结合区域和自抑制区域(auto-inhibitory, AI), 当不存在[Ca²⁺]时, AI 区域会阻断 CnA 催化亚基的活性位点, CN 是没有活性的;但当有[Ca²⁺]时, CN 会与[Ca²⁺]/CaM 结合形成复合物,引起构象的改变,使 AI 发生移位,暴露出活性位点,激活 CN^[1]。激活的 CN 能在细胞质中与 NFAT1-4 转录因子结合并去磷酸化,形成 CN/NFAT 信号通路,使活化 T 细胞核因子(NFAT)转位到细胞核参与基因表达的调控,即在 CN 作用下,胞浆中的 NFAT(cytoplasmic NFAT, NFATc)脱磷酸后进入细胞核(nuclear NFAT, NFATn),结合到某些与免疫、

神经、心血管、内分泌等系统相关基因的启动子和增强子区域,启动这些基因的表达,这其中就包括了钙调神经磷酸酶调节因子(regulators of calcineurin 1, RCAN1),而 RCAN1 的表达反过来又可以抑制 CN 活力,形成负反馈调节通路。

1.2 钙调神经磷酸酶调节因子

钙调神经磷酸酶调节因子(regulators of calcineurin, RCANs)是 CN 的一类内源调节因子,其家族成员在细胞中能够通过与 CN 在结构上的相互结合,起到调节 CN 活性的作用,从而和 CN 依赖的生理和病理过程密切相关。2000 年左右,人们发现 RCAN1 可以结合并抑制 CN 的活性^[2-6]。对 RCAN1 结构的研究发现,它与 CN 结合的部位主要是由其外显子 7 编码的一个 PxIxxT 结构域,这个结构域类似于 NFAT 上和 CN 相互作用的序列 PxIxxT^[7-10]。此外,利用融合表达蛋白的方法,在外显子 7 上还发现了 ELHA 结构域,虽然 ELHA 能够结合 CN,但其需要更为严格的氨基酸环境才能起到抑制 CN 活性的作用,比如 CIC 结构域的支持^[11]。而外显子 6 编码的、高度保守的丝/苏氨酸结构域(有时也被称为 FLISPP 结构域)也可以和 CN 结合,当该区域被磷酸化时,其结合并抑制 CN 活力的能力会增强,但同时蛋白质产物降解的速度也会加快,表明该区域的磷酸化状态可能与蛋白质的半衰期有关^[12-14]。CN-NFAT 信号通路中,RCAN1 不仅仅表现为抑制 CN 的酶活力,同时它还能够与 NFAT 竞争性地结合 CN 上的同一锚定位点。这种底物 NFAT 和调节剂 RCAN1 之间的竞争关系也构成了 CN 信号通路调节机理中的重要部分之一^[15]。

RCAN1 并未称为 CN 的抑制因子,而是采用调节因子来命名,是因为 RCAN1 并不总是起到抑制 CN 的作用,有时它的存在似乎是维持 CN 通路所必需的。在被敲除了 RCAN1 基因的小鼠身上,各种应激反应会导致小鼠的心肌肥大,这个过程中 RCAN1 除了会抑制 CN 外,当发生压力过载或慢性肾上腺素能刺激时,RCAN1 也会表现出推进 CN 信号通路的作用^[16]。另外,Sanna 等的实验也表明,在酵母的 Rcn1 突变型中,会发生 CN 信号通路受损的情况。而 RCAN1 对 CN 的这种双重作用在新生隐球菌和其他哺乳动物身上也都得到了证实^[17-19]。

1.3 活化 T 细胞核因子(NFAT)

活化 T 细胞核因子(Nuclear factor of activated T-cells, NFAT)是一类与众多信号传导途径相联系,具有广泛生理功能的转录因子。包括 NFAT1—4 和

NFAT5。其中 NFAT1—4 是由 $[Ca^{2+}]$ 信号调节的,而 NFAT-5 是因渗透压的改变而激活的^[20-22]。NFAT1—4 位于静息细胞的胞浆内,当胞浆的 $[Ca^{2+}]$ 浓度上升到一定水平时可激活钙调磷酸酶(CN),继而活化 NFAT。特异性阻断 CN 或 NFAT 的活性可抑制破骨细胞的分化,在没有 RANKL 刺激的情况下单独激活 NFAT 就能够诱导前体细胞分化为成熟的破骨细胞,而无证据表明单独激活 NF- κ B 能诱导破骨细胞的分化,由此可以推断 CN/NFAT 通路和 NFAT 对破骨细胞的分化起着关键性作用。

NFAT 的作用过程可分为 2 个步骤:1. NFAT 的激活与核质穿梭;2. DNA 结合和反式激活。NFAT 主要通过 $[Ca^{2+}]$ -CN 信号路径被激活, NFAT 的激活与核质穿梭主要是通过 CN 与组成型激酶的动力学相互作用来调控的。NFAT 在激活靶基因时常常与 AP-1 蛋白或其他转录因子发生协同作用^[23]。静息状态下, NFATc1 以磷蛋白形式存在于胞浆内。在包含免疫受体酪氨酸活化基序(Immunoreceptor or tyrosine based activation motif, ITAM)衔接体的免疫球蛋白样受体配合下, RANKL 激发 $[Ca^{2+}]$ 振荡;继之激活 $[Ca^{2+}]$ /钙调蛋白依赖的 CN;通过 CN 的脱磷酸作用, NFATc1 活化并转位进入细胞核,与激活蛋白(Activator protein, AP)家族成员配合诱导破骨细胞特异性基因转录。此外,研究发现,异位表达的 NFATc1 可在无 RANKL 刺激的情况下诱导破骨细胞前体细胞向破骨细胞分化。总之, NFATc1 在 RANKL 诱导破骨细胞终末分化过程中发挥完整的作用,是破骨细胞形成的总开关。在颌骨增大症患者中, SH3BP2 (SH3 domain binding protein 2)错义突变而导致的骨吸收增加及相关炎症就是通过激活 NFAT 来实现的^[24]。

2 CN/NFAT 与破骨细胞

破骨细胞来源于骨髓造血干细胞中单核巨噬细胞系,是参与骨代谢的重要细胞,行使骨吸收功能。成熟破骨细胞直径 100 μ m,含有 2~50 个紧密堆积的核,主要分布在骨质表面、骨内血管通道周围,是由多个单核细胞融合而成的,胞浆嗜碱性但随着细胞的老化,渐变为嗜酸性。其分化过程主要由 NF- κ B 活化受体(Receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/护骨素(osteoprotegerin, OPG)/NF- κ B 活化受体配体(RANKL)系统调节。

CN/NFAT(钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子)信号传导通路是破骨细胞(OC)内与 RANK 相关的信

号传导通路。该通路由 TNF 受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)激活 Src 开始,然后活化的 Src 蛋白激活 IP3,后者引起钙库释放,提高细胞浆内[Ca²⁺]水平。NFAT 是一种[Ca²⁺]调节性转录因子,当被钙调磷酸酶(CN)活化后,可以快速转位进入细胞核并与相应的启动子结合,启动基因的转录^[25]。将 CN 和 NFAT2 特异性阻断后,单核巨噬细胞系统将不能分化为 OC。有实验证明在没有 RANKL 存在的情况下单独激活 NFAT2,就可诱导 OC 前体分化为成熟 OC。整个过程可表示为: RANKL + RANK — TRAF6 — Src — IP3 — CN — NFAT2 — OC 分化。

Anna Yarilina 等研究发现长期暴露在肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)会活化细胞依赖钙信号及 NFATc1 基因的调节,促使单核细胞融合成破骨细胞,促进慢性炎症的发生和骨吸收的增强^[26]。

为研究 CN/NFAT 途径在磨损颗粒诱导破骨细胞形成中的作用,采用巨噬细胞集落刺激因子(Macrophage Colony Stimulating Factor, M-CSF)依赖性破骨细胞前体细胞诱导法诱导破骨细胞分化,结果表明,在钛颗粒诱导下,大量破骨细胞前体细胞融合成为多核细胞,这些多核细胞 TRAP 染色阳性并表达 NFATc1 mRNA。RT—PCR 分析显示,钛颗粒刺激下, NFATc1mRNA 表达也增加;而应用 11R—VIVIT 肽(I: 异亮氨酸, V: 缬氨酸, T: 苏氨酸)阻断 CN/NFAT 信号通路使 NFATc1 失活可削弱磨损颗粒诱导的破骨细胞生成。从而说明, CN/NFAT 途径在磨损颗粒诱导破骨细胞分化过程中可能发挥重要作用^[27]。

目前,对破骨细胞 CN/NFAT 信号通路的研究还处于初步阶段, CN/NFAT 信号通路对破骨细胞骨吸收的影响及其具体机制尚未完全阐明,该信号通路与其他信号通路间的相互关系也有待进一步深入研究。

3 CN/NFAT 通路及成骨细胞

最近有研究表明, CN/NFAT 不仅与破骨细胞分化有关,还与成骨细胞分化、成熟息息相关。

成骨细胞起源于多能骨髓基质间质细胞,是骨形成的主要功能细胞。成骨细胞在骨形成过程中要经历成骨细胞增殖,细胞外基质成熟、细胞外基质矿化和成骨细胞凋亡四个阶段。在成骨细胞的分化、成熟以及骨形成过程中有多种信号通路参与其中

的调控。成骨细胞既受到包括胞外基质(extracellular matrix, ECM)、成骨相关细胞因子 BMPs(bone morphogenetic proteins)家族蛋白、TGF-13 和甲状旁腺激素类蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)等因子的影响而分化、成熟发挥成骨活性,又分泌细胞因子激活相应的信号传递通路调节破骨细胞的活性而影响骨塑型来参与骨形成。

成骨细胞增殖期成骨细胞数量增加,以形成多层细胞,并合成、分泌 I 型胶原以便最终可以矿化形成骨结节。对成骨细胞增殖的调控具体说来即是对细胞周期的调控,后者包括细胞在有丝分裂原作用下复制 DNA 和细胞分裂的调节机制,典型的成骨细胞细胞周期时间为 20 ~ 24 h。抑制与细胞周期调节相关的基因会导致增殖的停止。与增殖激活有关的基因有 c-myc、c-fos、c-jun;与细胞周期有关的基因有组蛋白、细胞周期素基因。在颅盖骨分骨细胞培养中观察到细胞从颅盖骨中分离后很快即出现最高水平的 c-fosmRNA 表达,比 c-myc 和 H4 组蛋白基因表达早许多。c-mycmRNA 常在 1 天后表达达到高峰, H4 组蛋白基因表达伴随细胞内 DNA 合成,与增殖密切相关。c-fos、c-jun 基因表达在增殖晚期明显下调,同时伴随成骨细胞增殖减慢,细胞由增殖期进入分化期。c-fos 对成骨细胞增殖的作用在体内实验中也得到证实,如在人的长骨与胚胎骨生长旺盛的区域 c-fos 原癌基因高表达。另有报道, c-fos 高表达的小鼠中骨形成也会增加,这些均证明 c-fos 与成骨细胞增殖有关。而且 c-fos 与 c-jun 编码的蛋白质 c-fos、C-jun 能形成异二聚体,作为转录因子结合到基因启动子区的 AP-1 位点,已观察到在增殖的成骨细胞中有很高的 AP-1 结合活性,而在增殖下调后,这种高活性也明显改变,这说明原癌基因可能通过 c-fos/c-jun 复合物来调节细胞增殖。在成骨细胞增殖期,同时还能表达的基因有表皮生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、转化生长因子 β(TGFβ)、I 型胶原、纤维连接(fibronectin)等基因。在细胞增殖晚期,与细胞周期与细胞增殖相关的基因表达下降,而编码细胞外基质成熟的蛋白的基因开始表达,在分化早期主要是碱性磷酸酶表达,因此碱性磷酸酶被认为是细胞外基质成熟的早期标志, AKPmRNA 表达此时可增加 10 倍以上。有学者用羟基脲抑制成骨细胞增殖,加入羟基脲 1 小时后观察到 DNA 合成和 H4 组蛋白 mRNA 下降 90% ,与此同时, AKPmRNA 增加 4 倍,证明增殖下调可提前诱

导 AKPmRNA 表达。成骨细胞分泌 AKP 和钙盐结晶至细胞外基质中, AKP 使局部磷酸含量增高, 促使基质矿化。在细胞外基质成熟期, 胶原继续合成并相互交联、成熟。在成骨细胞分化晚期, 当培养细胞进入矿化期, 细胞内的 AKP 活性下降, 而与细胞外基质中羟磷灰石沉积相关的基因表达达到高峰, 如骨桥蛋白(osteopontin)、骨钙素、骨唾液酸白(bonesialoprotein)基因。骨钙素等非胶原蛋白分泌至细胞外基质中, 与钙、磷结合, 然后, 沿胶原分子的长轴, 钙和磷结合到胶原分子的侧链的胶原氨基酸残基上, 形成羟磷灰石结晶。在用羟基脲抑制增殖的实验中同时可观察到, 与 AKP 不同, 骨钙素, 骨桥蛋白的 mRNA 表达不因增殖抑制而增加, 证明它们与增殖无关而可能与矿化基质中成骨细胞分化有关。Owen 在体外实验中进一步观察 β -磷酸甘油(β -GP)对骨钙素产生的影响, β -GP 是羟磷灰石形成的原料, 能被 AKP 迅速水解, 释放出无机磷。如果培养中没有 β -GP 时, 即使细胞通过细胞外基质成熟期进入矿化阶段, 骨钙素基因也不能表达, 说明在没有矿物质沉积时不能表达矿化阶段的基因。体外培养的成骨细胞在骨矿化期骨钙素高度增加, 此后, 骨钙素逐渐降低, 与此同时, 可观察到胶原酶增加, 成骨细胞开始凋亡, 并出现代偿性细胞增殖和胶原合成。

HYEONJU YEO 等通过对小鼠颅骨模型研究发现低剂量环孢霉素 A(CsA)抑制 CN/NFAT 信号通路, 可以促进在体和离体的成骨细胞分化和骨生成, 进一步研究发现其分子机制是通过 NFATc1 调节 Fra-2 表达负向调节成骨细胞分化, 而高剂量环孢霉素 A(CsA)则有相反作用^[28,29]。他们研究发现敲除 Cn 调节亚基 Cnb1 基因的 3 月龄小鼠在骨矿量、骨体积及小梁厚度方面显著增加, 增加量分别达到 67%、32% 和 29%, 成骨细胞增加了 68% 而破骨细胞则减少了 40%。但是离体细胞培养证实 Cnb1 仅对成骨细胞分化有直接抑制作用, 对破骨细胞没有影响^[30]。

鼠体外和体内实验研究还发现 NFAT2 可感应液体剪切力和拉伸力等机械刺激, 抑制 CN/NFAT 信号通路, 通过影响环氧合酶 2(Cox2)启动子, 抑制 Cox2 的表达, 进而促进成骨细胞的分化^[31]。Letizia Penolazzi 等^[32]对 SaOS-2 类成骨细胞的研究发现: NFAT 还通过参与对 ER α 基因激活因子 C 和 F 的转录调控, 负向调节 ER α 的表达, 进而得出 CN/NFAT 信号通路依赖 ER α 的信号通过调节基因表

达参与骨代谢紊乱等多种细胞生理和病理反应。

研究发现, 聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)颗粒通过激活 Cn/NFAT 信号通路, 抑制骨祖细胞向成骨细胞分化。VIVIT 肽可明显抑制 NFATc1 的基因和蛋白表达, 并且阻断 NFATc1 蛋白的核转位, 导致 NFATc1 胞核蛋白的量减少, 从而阻断 Cn/NFAT 信号通路, 促进 PMMA 颗粒抑制的骨祖细胞向成骨细胞分化^[33]。

对 MC3T3-E1 成骨前体细胞和鼠原代成骨细胞的研究发现: 雷奈酸锶可以提高 NFATc1 的转录活性, 并使 Wnt3a、Wnt5a 和 β -连环蛋白等 Wnt 相关蛋白表达增加, 而这些效应可被环孢菌素等 CN 阻断剂所阻断^[34]。

随着分子生物学和细胞生物学知识的不断扩展, 各领域的研究都在逐级深入, 关于骨质疏松症信号转导途径的研究也日益成为研究热点。目前, 虽然对与骨质疏松症相关的信号转导途径及其生物学效应已有了较多的认识, 但对于具体的靶基因位点并未明确, 各信号通路间存在着怎样的相互作用以及各种信号通路之间既独立又交叉的联系还需要进一步探讨。相信随着对更多细节的关注, 未来该研究领域必将涵盖更多的与信号调控机制有关的研究。对骨质疏松症信号转导途径的有益探索无疑会使人们更加明确骨质疏松症的发病机理, 找到发挥作用的靶基因位点, 为骨质疏松、骨折的治疗及预防提供新线索, 为健骨新药的设计开发提供新思路, 对进一步了解骨质疏松的发生、发展和治疗中的作用开辟新途径。

【参 考 文 献】

- [1] Rusnak F, Mertz P. Calcineurin: form and function. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1483-1521.
- [2] Fuentes J J, Genesca L, Kingsbury T J, et al. DSCR1, overexpressed in down syndrome, is an inhibitor of calcineurin mediated signaling pathways. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(11): 1681-1690.
- [3] Kingsbury T J, Cunningham K W. A conserved family of calcineurin regulators. *Genes & Dev*, 2000, 14(13): 1595-1604.
- [4] Rothermel B, Vega R B, Yang J, et al. A protein encoded within the down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling. *J Biol Chem*, 2000, 275(12): 8719-8725.
- [5] Strippoli P, Lenzi L, Petrini M, et al. A new gene family including DSCR1 (down syndrome candidate region 1) and ZAK1-4: characterization from yeast to human and identification of

- DSCR1-like 2, a novel human member (DSCR1L2). Genomics, 2000, 64(3): 252-263.
- [6] Yang J, Rothermel B, Vega R B. Independent signals control expression of the calcineurin inhibitory proteins MCIP1 and MCIP2 in striated muscles. Circ Res, 2000, 87(12): E61-E68.
 - [7] Hogan P G, Chen L, Nardone J, et al. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. Gene Dev, 2003, 17(18): 2205-2232.
 - [8] Rao A. Signaling to gene expression: calcium, calcineurin and NFAT. Nat Immunol, 2009, 10(1): 3-5.
 - [9] Rodriguez A, Martinez-Martinez S, Lopez-Maderuelo M D, et al. A conserved docking surface on calcineurin mediates interaction with substrates and immunosuppressants. Mol Cell, 2009, 33(5): 616-626.
 - [10] Aubareda A, Mulero M C, Perez-Riba M. Functional characterization of the calcipressin 1 motif that suppressescalcineurin-mediated NFAT-dependent cytokine gene expression in human T cells. Cell Signal, 2006, 18(9): 1430-1438.
 - [11] Chan B, Greenan G, McKeon F, et al. Identification of a peptide fragment of DSCR1 that competitively inhibits calcineurin activity in vitro and *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(37):13075-13080.
 - [12] Genesca L, Aubareda A, Fuentes J J, et al. Phosphorylation of calcipressin 1 increases its ability to inhibit calcineurin and decreases calcipressin half-life. Biochem J, 2003, 374:567-575.
 - [13] Vega R B, Yang J, Rothermel B A, et al. Multiple domains of MCIP1 contribute to inhibition of calcineurin activity. J Biol Chem, 2002, 277(33): 30401-30407.
 - [14] Martínez-Martínez S, Genescà L, Rodríguez A, et al. The RCAN carboxyl end mediates calcineurindocking-dependent inhibition via a site that dictates binding to substrates and regulators. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(15): 6117-6122.
 - [15] Vega R B, Rothermel B A, Weinheimer C J, et al. Dual roles of modulatorycalcineurin-interacting protein 1 in cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(2): 669-674.
 - [16] Sanna B, Brandt E B, Kaiser R A, et al. Modulatory calcineurin interacting proteins 1 and 2 function as calcineurin facilitators *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(19): 7327-7332.
 - [17] Fox D S, Heitman J. Calcineurin-binding protein Cbp1 directs the specificity ofcalcineurin-dependent hyphal elongation during mating in *Cryptococcus neoformans*. Eukaryot Cell, 2005, 4(9):1526-1538.
 - [18] Abbasi S, Lee J D, Su B, et al. Protein kinase-mediated regulation of calcineurin through the phosphorylation of modulatorycalcineurin- interacting protein 1. J Biol Chem, 2006, 281(12):7717-7726.
 - [19] Hogan PG, Chen L, Nardone J, et al. Transcriptional regulation by calcineurin, and NFAT. Genes Dev 2003;17:2205-2232.
 - [20] Lopez-Rodriguez C, Aramburu J, Rakeman AS, et al. NFAT5, a constitutively nuclear NFAT protein that does not cooperate with Fos and Jun. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7214-7219.
 - [21] Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. Annu Rev Immunol 1997;15: 707-747.
 - [22] 黄朝晖,王金福. NFAT 家族蛋白的作用机制. 细胞生物学杂志, 2001, 23(3):145-149.
 - [23] Fretz JA, Shevde NK, Singh S, et al Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand induced nuclear factor of activated Tcells (C1) autoregulates its own expression in osteoclasts and mediates the up regulation of tartrate resistant acid phosphatase. Mol Endocrinol, 2008, 22(3):737-750.
 - [24] Sundaram K, Nishimiura R, Senn J, et al. RANK ligand signaling modulates the matrix metalloproteinase-9 gene expression during osteoclast differentiation. Exp Cell Res, 2007, 313(1): 168-178.
 - [25] Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. Bone, 2007, 40(2):251-264.
 - [26] Anna Yarilina, Kai Xu, Janice Chen, et al. TNF activatescalcium-nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 signaling pathways in human macrophages. PNAS, 2011, 108(4):1573-1578.
 - [27] Liu F, Zhu Z, Mao Y, et al. Inhibition of titanium particle-induced osteoclast—ogenesis through inactivation of NFATc1 by VIVIT peptide. Biomaterials, 2009, 30:1756-1762.
 - [28] Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. J Mol Med, 2005, 83(3):170-179.
 - [29] Yeo H, Beck LH, McDonald JM, et al. Cyclosporin A elicits dose-dependent biphasic effects on osteoblast differentiation and bone formation. Bone, 2007, 40(6):1502-1516.
 - [30] Yeo H, Beck LH, Thompson SR, et al. Conditional disruption B1 in osteoblasts increases bone formation and reduces bone resorption. , 2007, 282(48):35318-35327.
 - [31] Celil Aydemir AB, Minematsu H, Gardner TR, et al. Nuclear factor of activated T cells mediates fluid shear stress-and tensile strain- induced Cox2 in human and murine bone cells. Bone, 2010 46(1): 167-175.
 - [32] Penolazzi L, Zennaro M, Lambertini E, et al. Induction of estrogen receptor alpha expression with decoy oligonucleotide targeted to NFATc1 binding sites in osteoblasts. Mol Pharmacol. 2007, 71(6):1457-1462.
 - [33] 李茂强,朱振安,刘凤祥等. 阻断钙调磷酸酶/激活 T 细胞核因子通路对聚甲基丙烯酸甲酯颗粒抑制骨祖细胞向成骨细胞分化的影响. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(2):156-161.
 - [34] Fromign  O, Ha  E, Barbara A, et al. Essential role of nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated Wnt signaling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate. J Biol Chem, 2010, 285(33):25251-25258.

(收稿日期:2011-10-08)

作者: 张雯雯, ZHANG Wenwen
作者单位: 山东大学附属省立医院内分泌科, 济南, 250021
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2012, 18(7)

参考文献(34条)

1. [Rusnak F;Mertz P Calcineurin:form and function](#) 2000(04)
2. [Fuentes J J;Genesca L;Kingsbury T J DSCR1,overexpressed in down syndrome,is an inhibitor of calcineurin mediated signaling pathways](#) 2000(11)
3. [Kingsbury T J;Cunningham K W A conserved family of calcineurin regulators](#) 2000(13)
4. [Rothermel B;Vega R B;Yang J A protein encoded within the down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling](#) 2000(12)
5. [Strippoli P;Lenzi L;Petrini M A new gene family including DSCR1 \(down syndrome candidate region 1\)and ZAKI-4:characterization from yeast to human and identification of DSCR1-like 2,a novel human member\(DSCR1L2\)](#) 2000(03)
6. [Yang J;Rothermel B;Vega R B Independent signals control expression of the calcineurin inhibitory proteins MCIP1 and MCIP2 in striated muscles](#) 2000(12)
7. [Hogan P G;Chen L;Nardone J Transcriptional regulation by calcium,calcineurin,and NFAT](#) 2003(18)
8. [Rao A Signaling to gene expression:calcium,calcineurin and NFAT](#) 2009(01)
9. [Rodriguez A;Martinez-Martinez S;Lopez-Maderuelo M D A conserved docking surface on calcineurin mediates interaction with substrates and immunosuppressants](#) 2009(05)
10. [Aubareda A;Mulero M C;Perez-Riba M Functional characterization of the calciopressin 1 motif that suppressescalcineurin-mediated NFAT-dependent cytokine gene expression in human T cells](#) 2006(09)
11. [Chan B;Greenan G;McKeon F Identification of a peptide fragment of DSCR1 that competitively inhibits calcineurin activity in vitro and in vivo](#) 2005(37)
12. [Genesca L;Aubareda A;Fuentes J J Phosphorylation of calciopressin 1 increases its ability to inhibit calcineurin and decreases calciopressinhalf-life](#) 2003
13. [Vega R B;Yang J;Rothermel B A Multiple domains of MCIP1 contribute to inhibition of calcineurin activity](#) 2002(33)
14. [Martínez-Martínez S;Genescà L;Rodríguez A The RCAN carboxyl end mediates calcineurindocking-dependent inhibition via a site that dictates binding to substrates and regulators](#) 2009(15)
15. [Vega R B;Rothermel B A;Weinheimer C J Dual roles of modulatorycalcineurin-interacting protein 1 in cardiac hypertrophy](#) 2003(02)
16. [Sanna B;Brandt E B;Kaiser R A Modulatory calcineurin interacting proteins 1 and 2 function as calcineurin facilitators in vivo](#) 2006(19)
17. [Fox D S;Heitman J Calcineurin-binding protein Cbpl directs the specificity ofcalcineurin-dependent hyphal elongation during mating in Cryptococcus neoformans](#) 2005(09)
18. [Abbasi S;Lee J D;Su B Protein kinase-mediated regulation of calcineurin through the](#)

[phosphorylation of modulatory calcineurin-interacting protein 1](#) 2006(12)

19. [Hogan PG;Chen L;Nardone J Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT](#) 2003
20. [Lopez-Rodriguez C;Aramburu J;Rakeman AS NFAT5, a constitutively nuclear NFAT protein that does not cooperate with Fos and Jun](#) 1999
21. [Rao A;Luo C;Hogan PG Transcription factors of the NFAT family:regulation and function](#) 1997
22. [黄朝晖;王金福 NFAT家族蛋白的作用机制](#) 2001(03)
23. [Fretz JA;Shevde NK;Singh S Receptor activator of nuclear factor{math display="block">\kappa}B ligand induced nuclear factor of activated T cells\(C1\)autoregulates its own expression in osteoclasts and mediates the up regulation of tartrate resistant acid phosphatase](#) 2008(03)
24. [Sundaram K;Nishimiura R;Senn J RANK ligand signaling modulates the matrix metalloproteinase-9 gene expression during osteoclast differentiation](#) 2007(01)
25. [Asagiri M;Takayanagi H The molecular understanding of osteoclast differentiation](#) 2007(02)
26. [Anna Yarilina;Kai Xu;Janice Chen TNF activatescalcium-nuclear factor of activated T cells\(NFAT\)c1 signaling pathways in human macrophages](#) 2011(04)
27. [Liu F;Zhu Z;Mao Y Inhibition of titanium particle-induced osteoclastogenesis through inactivation of NFATc1 by VIVIT peptide](#) 2009
28. [Takayanagi H Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology](#) 2005(03)
29. [Yeo H;Beck LH;McDonald JM Cyclosporin A elicits dose-dependent biphasic effects on osteoblast differentiation and bone formation](#) 2007(06)
30. [Yeo H;Beck LH;Thompson SR Conditional disruption B1 in osteoblasts increases bone formation and reduces bone resorption](#) 2007(48)
31. [Celil Aydemir AB;Minematsu H;Gardner TR Nuclear factor of activated T cells mediates fluid shear stress-and tensile strain-induced Cox2 in human and murine bone cells](#) 2010(01)
32. [Penolazzi L;Zennaro M;Lambertini E Induction of estrogen receptor alpha expression with decoy oligonucleotide targeted to NFATc1 binding sites in osteoblasts](#) 2007(06)
33. [李茂强;朱振安;刘凤祥 阻断钙调磷酸酶/激活T细胞核因子通路对聚甲基丙烯酸甲酯颗粒抑制骨祖细胞向成骨细胞分化的影响](#) 2010(02)
34. [Fromigué O;Hay E;Barbara A Essential role of nuclear factor of activated T cells\(NFAT\)-mediated Wnt signaling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate](#) 2010(33)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201207021.aspx