

# Research Advances of the Long Non-Coding RNA RMRP RNA Promoting the Osteoblastic Differentiation

Hong Fu, Wenqin Hou, Tailin Guo\*

College of Medicine, Southwest Jiaotong University, Chengdu Sichuan  
Email: fh15696640106@163.com, \*tlguo@home.swjtu.edu.cn

Received: Aug. 7<sup>th</sup>, 2019; accepted: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2019; published: Aug. 29<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

RMRP RNA is a long non-coding RNA. Mutations in the different sites, including regulation regions and transcription regions, of RMRP RNA are sources of some autosomal recessive skeletal dysplasia. One of them is CHH. RMRP RNA can form an endonuclease RNase MRP to exert its function. Or it produces two microRNAs (RMRP-S1 and RMRP-S2) through the Dicer enzyme-dependent pathway to regulate cells. RMRP RNA is most involved in the research of cancer. It is fairly understood that how RMRP RNA is engaged in the differentiation of osteoblast. In this review, we will state the process of osteoblast differentiation and the relationship between substrates of RNase MRP, RMRP-S1 and RMRP-S2 and the osteoblastic differentiation to promote the follow-up study of the molecular mechanism of RMRP RNA in the osteoblastic differentiation.

## Keywords

RMRP RNA, Osteoblastic Differentiation, RNase MRP, RMRP-S1/2, Substrates

---

# 长链非编码RNA RMRP RNA促成骨分化的研究进展

付 洪, 侯文青, 郭泰林\*

西南交通大学医学院, 四川 成都  
Email: fh15696640106@163.com, \*tlguo@home.swjtu.edu.cn

收稿日期: 2019年8月7日; 录用日期: 2019年8月22日; 发布日期: 2019年8月29日

\*通讯作者。

## 摘要

RMRP RNA是一个长链非编码RNA。RMRP RNA不同位点的突变,包括转录区和调控区的突变会导致几种常染色体隐性的骨骼发育不良,其中之一是CHH。RMRP RNA可以通过形成核酸内切酶RNase MRP发挥功能,或者通过Dicer酶依赖途径产生2种microRNA,即RMRP-S1和RMRP-S2,调控细胞。与RMRP RNA研究相关最多的方面是关于癌症的发生,在成骨分化中研究很少。该综述从成骨发育过程, RNase MRP、RMRP-S1和RMRP-S2的底物与成骨发育的可能的关系几个方面进行阐述,为后续研究RMRP RNA在成骨发育中的分子机制提供一个参考。

## 关键词

RMRP RNA, 成骨发育, RNase MRP, RMRP-S1/2, 底物

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

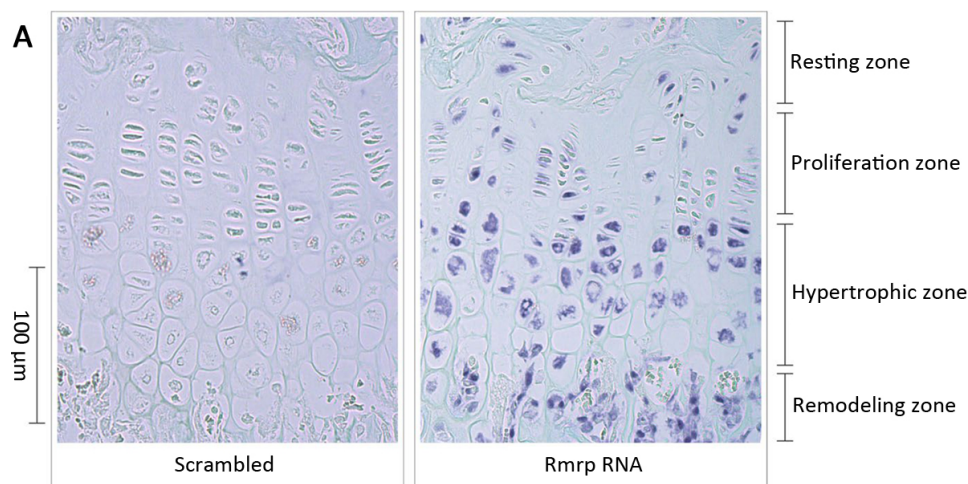
## 1. 引言

RMRP RNA (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease)是一个长链非编码RNA,在不同的真核生物中是高度同源的。在大鼠和小鼠中,RMRP RNA 的长度都是 275 bp,其同源性为 95%。在大鼠中的 RMRP RNA 也叫做 7-2 RNA,在人类中 RMRP RNA 的长度是 277 bp [1]。在 RMRP RNA 基因中没有内含子。RMRP RNA 是一个多功能的长链非编码 RNA。它可以和一些蛋白亚基形成 RNase MRP (mitochondrial RNA processing endoribonuclease)核酸内切酶复合物[2],或者和端粒酶相关的逆转录蛋白结合形成一个 RNA 依赖的 RNA 聚合酶。此外 RMRP RNA 还可以通过 Dicer (ribonuclease III)酶切途径产生 2 种 miRNA,即 RMRP-S1 和 RMRP-S2。RMRP RNA 基因的突变会导致严重的侏儒症,其中一种称为软骨-毛发发育不良 CHH (Cartilage-Hair Hypoplasia) [3],CHH 也称为干骺端软骨发育不良。到目前为止,已有超过 90 个 RMRP RNA 基因中的致病性突变位点被发现。这些突变位于转录区或在近端启动子区,通常在位于 TATA 盒和转录起始位点之间。启动子突变会导致 RMRP 基因的转录量改变。而转录区域的突变则通常影响 RNase MRP 复合物组装、酶活性、亚细胞定位、底物识别或 RMRP-S1 和 RMRP-S2 底物的特异性[4]。一些突变位点会造成细胞有丝分裂不正常[5]。CHH 的特点是短肢侏儒症伴异常生长板发育以及其它可能症状包括贫血,稀疏的头发,先天性巨结肠疾病,受损的 t 细胞免疫力和支气管受损。此外,成年患者更易患某些癌症(如鳞状细胞癌、非霍奇金淋巴瘤和基底细胞癌) [1]。RMRP RNA 在癌细胞增殖、转移和侵染都有较多的研究[6]。在与成骨发育相关疾病研究的较多的是不同 RMRP RNA 的突变位点造成的生长板发育不良。分子机制上的研究尚未被阐明。该篇文章探讨 RMRP RNA 的功能和可能的参与成骨发育的分子机制。

## 2. 软骨内成骨过程

骨骼发育过程中的纵向骨生长和肢体的生长方式是软骨内成骨。软骨内成骨在发育的长骨生长板中进行,是一个多阶段的过程。生长板分为增殖区、肥厚区和重塑区。增殖期由高度增殖的软骨细胞组成,它们分化成矿化肥大的软骨细胞,就是肥厚期。这些软骨细胞要么死于凋亡,要么转化为成骨细胞,此

时就进入重塑区。而细胞外矿化基质(ECM)为成骨细胞和破骨细胞的粘附和重塑提供了一个支架, 为骨的形成和后来的长骨生长和四肢发育奠定基础。在生长板的增殖区, Sox9 (SRY-box transcription factor 9) 促进 II 型胶原 Col2a1 表达, 是这增殖区软骨的主要标志。Runx2 (Runx family transcription factor 2) 和 Mef2c 促进 X 型胶原 Col10a1 在软骨分化肥厚期的表达[7], 此为肥厚区的标志物。许多在各个时期表达的, 且对长骨生长板发育至关重要的基因的突变也会导致生长板发育不良。



**Figure 1.** The distribution of RMRP RNA in the growth plate of mouse  
**图 1.** RMRP RNA 在小鼠生长板的表达情况(200 倍放大倍数) [1]

### 3. RMRP RNA 能够促进软骨内成骨

RMRP RNA 在长骨生长板的肥厚区和重塑区都是高表达的, 在增殖期则是低表达(图 1)。在当 RMRP RNA 从成骨分化一开始就被 siRNA 下调时, 成骨细胞分化严重受损, 与成骨细胞分化密切相关的基因 Runx2 和 Alp (alkaline phosphatase) 等的表达减少( $p < 0.05$ )。此外胞外基质矿化, 糖胺聚糖含量也减少, 总体而言 RMRP RNA 被抑制时会导致细胞肥厚期和肥厚期以后的成骨分化时期被抑制, 对细胞的增殖期则是促进作用。这说明 RMRP RNA 对成骨细胞分化具有正调控作用。此外, 在成骨细胞分化过程中起重要作用的 WNT (WNT family member) 信号通路和 BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein 2) 信号通路会提高 RMRP RNA 的表达, 且 BMP-2 对 RMRP RNA 表达的促进作用要远远大于 WNT 信号通路[1]。这是从细胞层面来讲, RMRP RNA 能促进成骨细胞分化。这与从个体宏观层面由于 RMRP RNA 不同位点的突变造成的 CHH 是相互印证的。但分子层面的具体机制还未清楚。

### 4. RNase MRP 的结构与功能

RNase MRP 是一种小的核仁核蛋白(snoRNP)颗粒, 由 RMRP 长链非编码 RNA (lncRNA) 和 10 个蛋白质亚基(Rpp14、Rpp20、Rpp21、Rpp25、Rpp30、Rpp38、Rpp40、hPop1、hPop4 和 hPop51) 组成(图 2)。RNase MRP 广泛存在于真核生物中, 是一种核糖核酸内切酶, 可裂解多种 RNA 底物。目前已知的 RNase MRP 的底物有 Viperin mRNA [8], CLB2 (cyclin B2) mRNA [9] 和 pre-rRNA [10] (图 3)。Viperin 蛋白与机体抗病毒有关, 一些少量的白细胞介素和病毒感染都可以大量诱导 Viperin 蛋白的表达[11]。Viperin 蛋白在软骨内成骨过程中的作用尚不清楚。和 Viperin mRNA 以及 CLB2 mRNA 不同, RNase MRP 对 pre-rRNA 的切割是对 pre-rRNA 进行加工, 促进 rRNA 的成熟。rRNA 是核糖体的组成成分, 参与蛋白质的翻译。

### RNase MRP 底物的 CLB2 与成骨发育的可能关系

CLB2 是一个细胞周期蛋白,在有丝分裂过程中起着重要作用。CLB2 与 CDK1 (cyclin dependent kinase 1) 结合,使其底物磷酸化,调控有丝分裂。CLB1 (cyclin B1)和 CLB2 都可以与 CDK1 结合,它们在约 100 个 N 端氨基酸中存在差异。其余约 300 个 C 端氨基酸的 CLB1 和 CLB2 有 57% 同源性。一些底物都可以

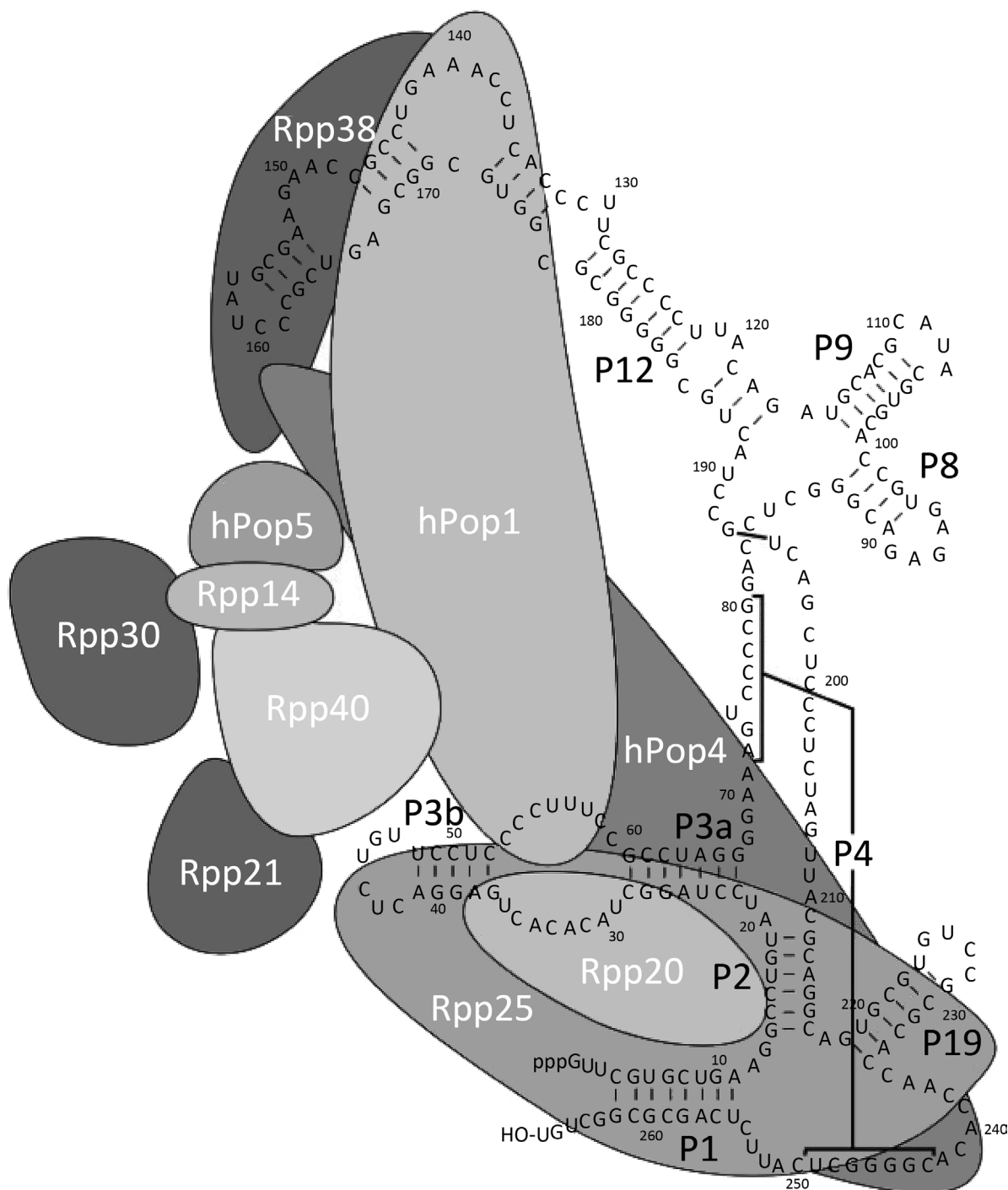


Figure 2. The structure of RNase MRP

图 2. RNase MRP 的结构[3]

被 CLB1 和 CLB2 结合的 CDK1 磷酸化。但是 CLB1 的底物较多, 而且比 CLB2 更重要, 因为完全敲除 CLB1 的小鼠在未出生之前就死亡, 而 CLB2 敲除的小鼠则可以存活, 但相比正常小鼠它的重量较轻, 体积较小[12]。目前已知的 CDK1 的底物有 Runx2、YAP (Yes associated protein 1)和 TAZ (tafazzin)。它们都与 BMSCs 向成骨细胞分化有关。CDK1 磷酸化 Runx2 的 S472 位点, 改变其转录活性[13]。YAP 在 T119, S289 和 S3673 个位点被 CDK1 磷酸化, 从而增强 YAP 的转录活性, 使其在细胞增殖中发挥更好的作用[14]。尽管 YAP 和 TAZ 被视为高度同源的 2 个蛋白, TAZ 在 S90、S105、T326 和 T346 这 4 个位点被 CDK1 磷酸化以后, 却会使 TAZ 的转录活性降低, 抑制 TAZ 的功能。这 3 个蛋白是否能够被 CDK1 和 CLB2 的复合物所磷酸化需要被进一步的实验证明。

已知的 CLB2 和 CDK1 复合物的底物包括 GM130 (Golgi matrix protein 130 kD)。GM130 是顺式高尔基体的基质蛋白, 它分布在高尔基体, 微管和内质网上。与 p115 (USO1 vesicle transport factor), 巨蛋白, GRASP65 (golgi reassembly stacking protein 1)和 Rab GTPases(ras-related gtp-binding protein)等高尔基体相关蛋白相互作用, 维持高尔基体的结构, 参与细胞极性形成, 有丝分裂纺锤体组装, 控制糖基化, 参与膜泡运输。CLB2 和 CDK1 复合物磷酸化 GM130 的 SER25 位点, 这会造成 GM130 无法和 p115 锚定蛋白结合, 在 G2/M 期参与 COPI 囊泡介导的高尔基体的囊泡化。COPI (coat protein I)囊泡主要参与高尔基体向内质网的蛋白运输, 负责回收内质网相关蛋白, 维持内质网正常的结构与功能。此外也有文献证明了 COPI 也参与了原骨胶原从内质网到高尔基体的运输。包括 I 型胶原前体。I 型胶原在成骨细胞基质矿化的作用是为磷酸钙沉淀提供一个附着位点, 从而促进基质矿化。这可能是一个 RMRP RNA 如何促进成骨细胞胞外基质矿化的一个分子机制, 值得进一步思考并证明。CLB2 在细胞有丝分裂时期起作用, 能够促进细胞增殖。在长骨生长板肥厚期的细胞增殖速度慢, 在这个时期 RMRP RNA 的表达量最高。因此 RMRP RNA 也可能通过降低 CLB2, 从而促进生长板增殖期细胞向肥厚期转化[1]。

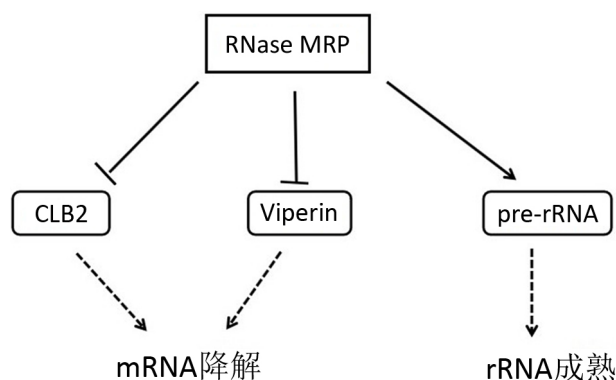
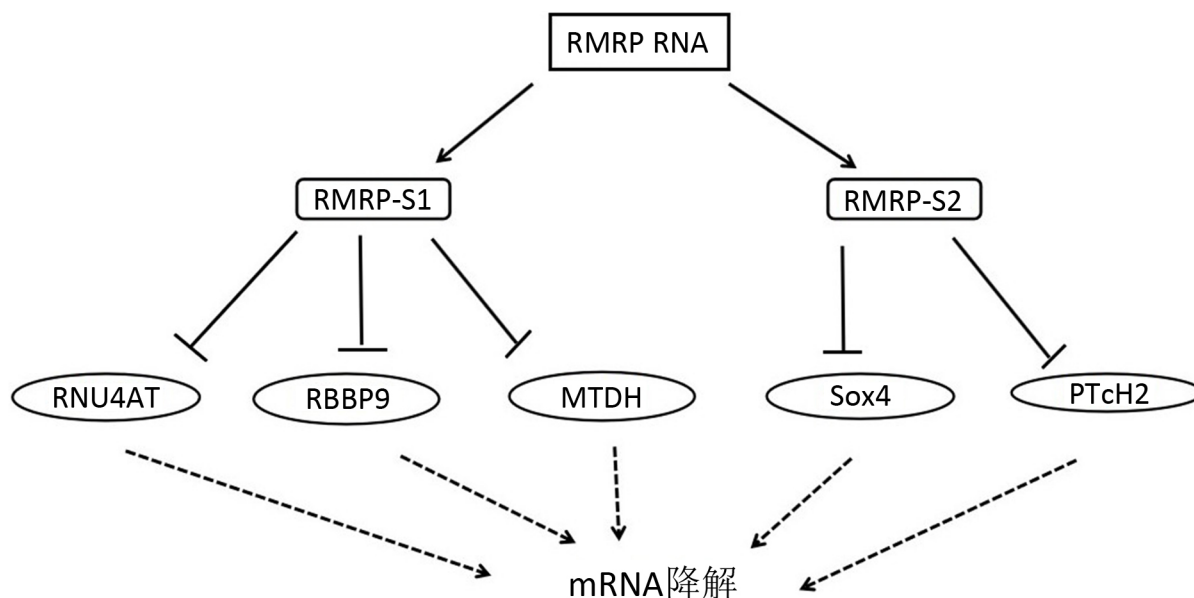


Figure 3. Substrates of RNase MRP  
图 3. RNase MRP 的作用底物[8] [9] [10]

## 5. RMRP-S1 和 RMRP-S2 的底物

RMRP RNA 通过 Dicer 酶依赖性途径产生 2 种 miRNA, 即 RMRP-S1 和 RMRP-S2。RMRP RNA 某些位点突变能导致人 CHH, 一些致病突变则位于 RMRP-S1 和 RMRP-S2 上。不同于 siRNA, miRNA 作用于底物只需要部分碱基配对就能够使其底物被切割降解。因此 RMRP-S1 和 RMRP-S2 都存在许多的作用底物。目前已知的 RMRP-S1 的底物有 RNU4ATAC (RNA, U4ATAC small nuclear)、RBBP9 (RB binding protein 9, serine hydrolase)和 MTDH (metadherin)等。并没有发现与成骨发育相关的基因。在众多的 RMRP-S2 底物中, 有 2 个基因已经明确参与成骨细胞的发育, 即 PTCH2 (patched 2)和 Sox4 (SRY-box transcription factor 4) (图 4) [15]。



**Figure 4.** Substrates of RMRP-S1 and RMRP-S2  
**图 4.** RMRP-S1 和 RMRP-S2 的底物[15]

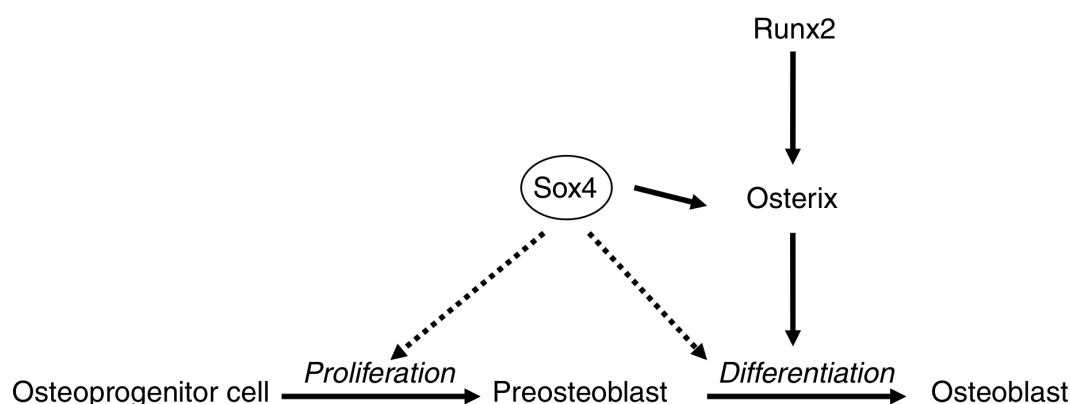
### 5.1. RMRP-S2 的底物 Ptch2 在成骨发育中的作用

人 Ptch2 基因 DNA 大约 15 Kb, 总共 22 个外显子, 它的翻译产物含有 1203 个氨基酸, 推断蛋白结构有 12 个跨膜区(TM)和 2 个特别大的细胞外环。这个环是 HH 配体的结合位点。PTcH2 和 PTcH1 是高度同源的, 它们都可以介导 HH 信号通路。不同的 HH (hedgehog signaling molecule)配体, 包括 SHH (sonic hedgehog signaling molecule)、IHH (Indian hedgehog signaling molecule)、DHH (desert hedgehog signaling molecule), 对 2 者的亲和性也是相似的。和 PTcH1 (patched 1)一样, PTcH2 介导 HH 信号通路。在没有 HH 信号通路配体时, PTcH2 结合 smo (smoothened, frizzled class receptor), 并抑制 smo 的活性, 从而抑制下游相关的信号通路。当有 HH 配体时, PTcH2 会结合该配体, 释放 smo, 从而激活下游相关信号通路。特别的是, 完全敲除 PTcH2 的小鼠并没有明显的疾病或缺陷发生, 但当同时半敲除 PTcH1 时, 这会使 PTcH1 半敲除造成的疾病机率增加[16]。SHH 和 IHH 都参与成骨细胞分化的增殖期和肥厚期之间的前肥厚期表达, 它的作用是促进成骨细胞分化的增殖期向肥厚期的转化。比如它可以通过和非经典的 WNT5A (WNT family member 5A)信号通路一起相互作用诱导 Bapx1 (NK3 homeobox 2)蛋白的降解[17], Bapx1 的作用是促进细胞增殖和抑制 Runx2 的表达[18]。此外 IHH 还可以促进 PTHrP (parathyroid hormone like hormone)的表达来促进软骨细胞的增殖, 从而促进长骨生长板的增殖期, 过量表达的 PTHrP 会抑制成骨分化[19]。SHH 主要是在成骨细胞分化的增殖期起作用。但要想弄清楚 RMRP-S2 如何通过 PTcH2 调节成骨细胞分化和发育, 还需要进一步进行实验证明。

### 5.2. RMRP-S2 的底物 Sox4 与成骨的关系

Sox4 是另一个参与成骨细胞发育的基因。Sox4 包含 Sox 家族特有的高移动性(HMG)区, 在人类, 老鼠, 鱼和鸡等动物中是高度保守的。可表达于大脑, 肺, 性腺, 胸腺和心脏。它与淋巴细胞分化有关。转录因子 Sox4 对胎儿发育至关重要, Sox4<sup>-/-</sup>纯合子小鼠在子宫内死亡。Sox4 的 mRNA 是表达于胚胎早期生长板并由甲状旁腺激素调节, Sox4<sup>+/-</sup>小鼠的骨量相对正常小鼠显著降低(p < 0.05)。Sox4 主要表达在成骨细胞发育的重塑区, 其功能是促进 OCN (bone gamma-carboxyglutamate protein)和 Osx (Sp7

transcription factor)的表达[20] (图 5)。RMRP RNA 在重塑区的表达也是比较高的,而来源于 RMRP RNA 的 RMRP-S2 会导致 Sox4 的降解。但 RMRP-S2 具体如何调控 Sox4, 需要进一步的实验验证。



**Figure 5.** The function of Sox4 in the osteoblastic differentiation

**图 5.** Sox4 在成骨细胞发育中的作用示意图[20]

## 6. 结语

目前除了已知的在成骨细胞分化过程中起作用的有 Sox4、PTcH2 以外,还没有明确发现其它与 RNase MRP、RMRP-S1 和 RMRP-S2 相关的基因参与成骨细胞分化。且 RMRP RNA 在成骨发育过程中如何具体时空性的调控 PTcH2 和 Sox4 也尚未阐明。考虑到 RMRP RNA 通过 RNase MRP、RMRP-S1 和 RMRP-S2 还拥有大量的底物,要想弄清楚 RMRP RNA 在促进细胞向成骨方向分化中具体的分子机制,仍然需要大量基础研究的积累。只有这样,才会一步步揭开 RMRP RNA 在成骨细胞分化中作用的分子机制,从而为治疗因为 RMRP RNA 基因突变造成的长骨生长板发育不良相关的疾病提供理论基础和可能。

## 参考文献

- [1] Steinbusch, M.M.F., Caron, M.M.J., Surtel, D.A.M., Friedrich, F., Lausch, E., Pruijn, G.J.M., Verhesen, W., Schroen, B.L.M., van Rhijn, L.W., Zabel, B. and Welting, T.J.M. (2017) Expression of RMRP RNA Is Regulated in Chondrocyte Hypertrophy and Determines Chondrogenic Differentiation. *Scientific Reports*, *7*, Article No. 6440. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06809-5>
- [2] Zhu, Y., Stribinskis, V., Ramos, K.S. and Li, Y. (2006) Sequence Analysis of RNase MRP RNA Reveals Its Origination from Eukaryotic RNase P RNA. *RNA*, *12*, 699-706. <https://doi.org/10.1261/rna.2284906>
- [3] Welting, T.J., van Venrooij, W.J. and Pruijn, G.J. (2004) Mutual Interactions between Subunits of the Human RNase MRP Ribonucleoprotein Complex. *Nucleic Acids Research*, *32*, 2138-2146. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh539>
- [4] Hermanns, P., Tran, A., Munivez, E., Carter, S., Zabel, B., Lee, B. and Leroy, J.G. (2006) RMRP Mutations in Cartilage-Hair Hypoplasia. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *140*, 2121-2130. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31331>
- [5] Hermanns, P., Bertuch, A.A., Bertin, T.K., Dawson, B., Schmitt, M.E., Shaw, C., Zabel, B. and Lee, B. (2005) Consequences of Mutations in the Non-Coding RMRP RNA in Cartilage-Hair Hypoplasia. *Human Molecular Genetics*, *14*, 3723-3740. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi403>
- [6] Feng, W., Li, L., Xu, X., Jiao, Y. and Du, W. (2017) Up-Regulation of the Long Non-Coding RNA RMRP Contributes to Glioma Progression and Promotes Glioma Cell Proliferation and Invasion. *Archives of Medical Science*, *13*, 1315-1321. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.66747>
- [7] Provot, S. and Schipani, E. (2005) Molecular Mechanisms of Endochondral Bone Development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *328*, 658-665. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.068>
- [8] Mattijssen, S., Hinson, E.R., Onnekink, C., Hermanns, P., Zabel, B., Cresswell, P. and Pruijn, G.J. (2011) Viperin mRNA Is a Novel Target for the Human RNase MRP/RNase P Endoribonuclease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *68*, 2469-2480. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0568-3>

- [9] Gill, T., Cai, T., Aulds, J., Wierzbicki, S. and Schmitt, M.E. (2004) RNase MRP Cleaves the CLB2 mRNA to Promote Cell Cycle Progression: Novel Method of mRNA Degradation. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 945-953. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.3.945-953.2004>
- [10] Welting, T.J., Kikkert, B.J., van Venrooij, W.J. and Pruijn, G.J. (2006) Differential Association of Protein Subunits with the Human RNase MRP and RNase P Complexes. *RNA*, **12**, 1373-1382. <https://doi.org/10.1261/rna.2293906>
- [11] Teng, T.S., Foo, S.S., Simamarta, D., Lum, F.M., Teo, T.H., Lulla, A., Yeo, N.K., Koh, E.G., Chow, A., Leo, Y.S., Merits, A., Chin, K.C. and Ng, L.F. (2012) Viperin Restricts Chikungunya Virus Replication and Pathology. *The Journal of Clinical Investigation*, **122**, 4447-4460. <https://doi.org/10.1172/JCI63120>
- [12] Joiner, D.M., Less, K.D., VanWieren, E. and Williams, B.O. (2013) Mice with Global Deletion of Mitogen Inducible Gene 6 Display Rapid and Severe Cartilage and Subchondral Bone Damage after Ligament and Meniscus Injury. *Osteoarthritis and Cartilage*, **21**, S13-S14. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.02.049>
- [13] Galindo, M., Pratap, J., Young, D.W., Hovhannisyann, H., Im, H.J., Choi, J.Y., Lian, J.B., Stein, J.L., Stein, G.S. and van Wijnen, A.J. (2005) The Bone-Specific Expression of Runx2 Oscillates during the Cell Cycle to Support a G1-Related Antiproliferative Function in Osteoblasts. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 20274-20285. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413665200>
- [14] Yang, S., Zhang, L., Liu, M., Chong, R., Ding, S.J., Chen, Y. and Dong, J. (2013) CDK1 Phosphorylation of YAP Promotes Mitotic Defects and Cell Motility and Is Essential for Neoplastic Transformation. *Cancer Research*, **73**, 6722-6733. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2049>
- [15] Rogler, L.E., Kosmyrna, B., Moskowicz, D., Bebawee, R., Rahimzadeh, J., Kutchko, K., Laederach, A., Notarangelo, L. D., Giliani, S., Bouhassira, E., Frenette, P., Roy-Chowdhury, J. and Rogler, C.E. (2014) Small RNAs Derived from lncRNA RNase MRP Have Gene-Silencing Activity Relevant to Human Cartilage-Hair Hypoplasia. *Human Molecular Genetics*, **23**, 368-382. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt427>
- [16] Zaphiropoulos, P. (2011) PTCH2 (Patched Homolog 2 (Drosophila)). Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <https://doi.org/10.4267/2042/38598>
- [17] Mak, K.K., Chen, M.H., Day, T.F., Chuang, P.T. and Yang, Y. (2006) Wnt/Beta-Catenin Signaling Interacts Differentially with Ihh Signaling in Controlling Endochondral Bone and Synovial Joint Formation. *Development*, **133**, 3695-3707. <https://doi.org/10.1242/dev.02546>
- [18] Yamashita, S., Andoh, M., Ueno-Kudoh, H., Sato, T., Miyaki, S. and Asahara, H. (2009) Sox9 Directly Promotes Bapx1 Gene Expression to Repress Runx2 in Chondrocytes. *Experimental Cell Research*, **315**, 2231-2240. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.03.008>
- [19] Zhang, M., Xie, R., Hou, W., Wang, B., Shen, R., Wang, X., Wang, Q., Zhu, T., Jonason, J.H. and Chen, D. (2009) PTHrP Prevents Chondrocyte Premature Hypertrophy by Inducing Cyclin-D1-Dependent Runx2 and Runx3 Phosphorylation, Ubiquitylation and Proteasomal Degradation. *Journal of Cell Science*, **122**, 1382-1389. <https://doi.org/10.1242/jcs.040709>
- [20] Nissen-Meyer, L.S., Jemtland, R., Gautvik, V.T., Pedersen, M.E., Paro, R., Fortunati, D., Pierroz, D.D., Stadelmann, V.A., Reppe, S., Reinholt, F.P., Del Fattore, A., Rucci, N., Teti, A., Ferrari, S. and Gautvik, K.M. (2007) Osteopenia, Decreased Bone Formation and Impaired Osteoblast Development in Sox4 Heterozygous Mice. *Journal of Cell Science*, **120**, 2785-2795. <https://doi.org/10.1242/jcs.003855>

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询; 或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-1686, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [biphy@hanspub.org](mailto:biphy@hanspub.org)