

BMP2 信号通路与经典 Wnt 信号通路及相互交联对成骨分化的调控

刘光源 田发明 张柳* 刘家寅
河北联合大学附属医院,唐山 063000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 05-0551-06

摘要: 在以间充质干细胞为代表的具有成骨分化潜能的细胞中,多条信号传导通路及其构成的动态调控网络参与调控其成骨分化过程。其中 BMP2 和经典 Wnt 信号通路在此过程中的作用日益受到关注。国内外研究表明,BMP2 和经典 Wnt 信号通路在调控靶细胞成骨分化过程中伴有彼此通路中的关键分子的表达水平和功能活性的改变,并在一定条件下表现出对成骨分化特异性标志物的协同和拮抗调控。成骨增殖分化过程是一个动态过程,在成骨分化的不同阶段,分子通路的作用不同,相互之间的调节也动态变化的,研究 BMP2 和经典 Wnt 信号通路在成骨分化过程中的相互调节作用,对于指导治疗骨质疏松和骨折有重要的作用,本文就 BMP2 和经典 Wnt 信号通路对靶细胞成骨分化的调控作用以及在此过程中两条信号通路之间的交联作一简要综述。

关键词: BMP2 信号通路 经典 Wnt 信号通路 成骨分化 相互作用

The regulation of osteogenic differentiation by BMP2 and the canonical Wnt signaling pathway and the crosstalk between them

LIU Guangyuan, TIAN Faming, ZHANG Liu, LIU Jiayin
Hebei Union University, Tangshan 063000, China
Corresponding author:ZHANG Liu, Email: zhliu130@sohu.com

Abstract: The osteogenic differentiation process in mesenchymal stem cells and other lineages that are capable of differentiating into osteoblasts, is regulated by several signal transduction pathways and the dynamic regulatory networks consisted of them. In this process, more and more attention has been paid to the role of BMP2 signaling pathway and canonical Wnt signaling pathway. Previous studies have shown that BMP2 and canonical Wnt signaling pathway can regulate the osteogenic differentiation process in target cells, during which the expression level and functional activity of key molecules in one signaling pathway are regulated by the other. Moreover, they also exhibit cooperative or antagonize interaction on the regulation of osteogenic differentiation biomarkers. This paper briefly summarizes the role of BMP2 and canonical Wnt signaling pathway in regulating osteogenic differentiation and the crosstalk between the two signaling pathways in this process.

Key words: BMP2 signaling pathway; Canonical Wnt signaling pathway; Osteogenic differentiation; Crosstalk

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)、胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESCs)、牙囊细胞等,在特定诱导条件下可以分化为成骨细胞^[1-3]。骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic proteins, BMPs)、Wnts、促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、Notch、磷酸肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)等信号通路在

这一过程中起着重要作用^[4-8],其中 BMP2 和经典 Wnt 信号通路在成骨分化过程中的作用较为明确^[9,10]。BMP2 和经典 Wnt 通路中,上下游因子的基因突变或丢失,会导致骨骼疾病、骨折的发生和骨密度的改变^[11,12]。两条通路中有多种正性和负性调节因子参与动态调控,以确保成骨过程的顺利完成。

1 BMP2 信号通路在成骨分化中的作用

在骨骼发育和骨折愈合中,骨形态发生蛋白

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2013209255)
* 通讯作者: 张柳,教授,博士生导师, Email: zhliu130@sohu.com

(Bone Morphogenetic Proteins, BMPs) 是一个极其重要的调节蛋白家族。BMP2 是 BMPs 家族中非常重要的一个亚型,可以刺激间充质干细胞向成骨细胞分化,并促进成骨细胞分化为骨细胞^[13,14]。BMPs 受体是丝氨酸/苏氨酸激酶受体,包括 I 型受体 (BMPRI, BMPRII 和 ACVRI) 和 II 型受体 (BMPRII, ActRIIA 和 ActRIIB), BMPs 家族不同的配体对受体的亲和性不同,细胞外 BMP2 配体可以与 II 型受体结合,进而磷酸化 I 型受体, I 型受体磷酸化下游的 R-Smads (Smad1、Smad5 和 Smad8)^[15]。细胞质中磷酸化的 R-Smads 与 Co-Smad (Smad 4) 结合形成转录复合物,转位进入核内,促进目标基因转录。位于胞核中的 I-Smads (Smad6 和 Smad7) 进入胞质,抑制 R-Smads-Co-Smad 复合物的形成,抑制目标基因转录。复合物转位进入核内上调 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)、Osterix (OSX) 和同源盒基因 (Msx) 等基因,促进成骨分化^[16]。BMP2 信号通路还可以上调碱性磷酸酶 (Alkaline Phosphatase, ALP)、细胞外基质磷酸化糖蛋白 (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE)、I 型胶原 (collagen type I, Col I)、骨钙素 (osteocalcin, OCN)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和骨涎蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 等成骨特异性标志物的表达^[17]。

活化的 BMP2 信号通路上调多种成骨细胞标志物的表达。在体外实验研究中,Wu JY 等^[18]研究发现低强度激光照射通过 BMP2 信号通路促进间充质干细胞的增殖和成骨分化。吕辉珍^[19]等研究 BMP2 信号通路在雷奈酸锶 (Sr) 促进大鼠骨髓间充质干细胞 (Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 分化为成骨细胞过程中作用是发现,用 0.1 ~ 10 mmol/L Sr 处理 BMSCs 细胞 1 h 后,细胞内磷酸化 Smad1/5/8 表达增高,在 Sr 处理 BMSCs 前,应用 BMP2 信号通路抑制剂 Noggin 预处理细胞 2h 能抑制 Sr 对磷酸化 Smad1/5/8 表达的上调作用;在 Sr 处理 BMSCs 前,用 Smad1 siRNA 转染细胞后能下调 Smad1/5/8、磷酸化 Smad1/5/8 的表达,并抑制 Sr 对 Runx2 表达的上调作用,还拮抗 Sr 对 ALP 活性及钙化结节形成的促进作用。Hisada K 等^[20]在视黄醛 (retinoic acid, RA) 对成骨分化作用的研究中发现,RA 可以通过 BMP2-Smad-Runx2/Msx2 信号通路刺激成骨细胞分化,增加 ALP 启动子活性,上调 ALP mRNA 表达。Park JB^[21]在研究辛伐他汀与 BMP2 联合作用成骨的研究中,证实用 BMP2 蛋白激活通

路后可以明显增加 ALP 比活性和 Smad1/5/8 蛋白的磷酸化水平,从而促进成骨分化。Liu DD 等^[22]报道铈能够通过 TGF- β /BMPs 信号通路上调 Runx2 mRNA 的表达,促进间充质干细胞向成骨细胞分化。上述实验说明在成骨分化过程中,BMP2 信号通路参与并起着重要作用,对成骨标志物具有正性调节作用,且外界刺激因素可以通过 BMP2 信号通路对成骨进行调节。

2 经典 Wnt 信号通路在成骨分化中的作用

近年来研究显示经典 Wnt 信号通路及其下游因子与成骨分化、骨形成和骨质疏松的治疗密切相关。经典 Wnt 信号通路细胞外蛋白包括:Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt8 和 Wnt8b,通过与膜受体结合激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路。当细胞外 Wnt 配体蛋白与细胞表面七次跨膜受体卷曲蛋白 (Frizzled, FZD) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (the low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6) 复合物结合后,酪蛋白激酶 (casein kinase 1, CK1) 过度磷酸化 Dishevelled (Dvl),使 Dvl 获得了与 FRAT 和 FZD 更强的亲和性,引起 LRP5/6-Axin-FRAT 复合物的形成,导致支架蛋白 (axisinhibition, Axin) 降解,使 APC-Axin-GSK3 β 复合物无法分解 β -catenin 蛋白, β -catenin 进入胞核, β -catenin 取代 Tcf/Lef 蛋白上的协同抑制物组蛋白脱乙酰酶 (Groucho/histone deacetylases, HDACs),同时募集转录辅助激活物如组蛋白乙酰基转移酶 p300/CBP 和 CREB (cAMP 应答附着蛋白),形成复合蛋白与 DNA 结合。当没有 Wnt 配体蛋白时,胞质中由 Axin、APC、CK1 和糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 形成的降解复合物降解胞浆中 β -catenin。APC 和 Axin 作为蛋白支架与 β -catenin 结合,GSK3 β 与 CK1 磷酸化 β -catenin,后被 β -TrCP (beta-transductin repeat-containing protein) 调节的泛素蛋白酶体途径降解,使胞质和胞核中的 β -catenin 维持在低水平。少量 β -catenin 与钙粘素结合附着在细胞膜上,使其不被降解。

Wang PP 等人^[23]研究发现葛根素可以上调经典 Wnt 信号通路的活化水平,从而增强 ALP 的活性、Col I 的分泌和成骨细胞矿化结节形成。葛根素灌胃还可以减少去卵巢大鼠骨量的丢失,并改善股骨的骨小梁结构。Zeadin MG 等人^[24]在研究瘦素对平滑肌细胞影响时发现瘦素通过增加 GSK-3 β 的磷酸化水平从而抑制 GSK-3 β 活性,促进经典 Wnt 通

路中 β -catenin 在核内的积累,实现对经典 Wnt 信号通路成骨分化的调节,qRT-PCR 检测发现 GSK-3 β 的激活会减弱 OCN 和 BSP 的表达,同时减弱基质 Gla 蛋白 (matrix glaprotein, MGP) mRNA 的表达。Zhang J 等人^[25] 在研究经典 Wnt 信号通路发现低密度脂蛋白相关受体蛋白 8 (the low-density lipoprotein receptor-related protein 8, LRP 8) 是 Wnt 信号通路的正性调节因子,异位表达的 LRP8 可以增加经典 Wnt 诱导的转录应答,促进通路中 β -catenin 积累,另外,敲除 LRP8 后会导致 β -catenin 的水平减低,抑制 Axin2 的转录,LRP8 的减少会抑制内源性经典 Wnt 蛋白诱导的基因的激活,减弱成骨细胞分化和矿化能力。Hay E 等人^[26] 研究 N-钙黏附素 (N-cadherin) 细胞内结构域与 LRP5/6 之间关系时,用一种 LRP5 竞争性多肽来干扰 N-cadherin-LRP5 相互结合的位点后,可以促进经典 Wnt 通路的活化,从而促进成骨细胞分化和体内颅骨形成。在骨髓间充质干细胞分化早期,经典 Wnt 信号通路在前成骨细胞中的活化水平高于前脂肪祖细胞^[27,28],且活化的经典 Wnt 还可以抑制 T 淋巴细胞的增殖^[29]。在成骨分化骨形成过程中,激活的经典 Wnt 信号通路可以抑制破骨细胞功能和分化^[30],促进向前成骨细胞分化。由以上研究中可以发现,当经典 Wnt 信号通路激活后,通路中的因子在不同阶段参与对成骨分化过程的调节,经典 Wnt 通路中的相关因子丢失、突变等都会影响这一过程。

3 BMP-2 信号通路和经典 Wnt 信号通路的相互调节

BMP2 和经典 Wnt 两条通路不仅可以调节成骨,还可以对在通路激活到产生生物学效应的不同阶段进行相互调节。Kahler 等^[31] 发现在骨钙素 (OCN) 启动子 (- 637 到 + 32 片段位点) 包含有 Smad 和 Tcf/Lef 的结合位点,当两条通路被激活后可以对 OCN 蛋白表达进行调节。Mbalaviele 等^[32] 在进一步的研究中发现经典 Wnt 信号通路中持续表达的 β -catenin 和 BMP2 信号通路联合作用,可以增强 OCN 的表达。Rawadi 等^[33] 研究发现,用 DKK1 (Dickkopf-1) 阻断经典 Wnt 信号通路后, BMP2 信号通路诱导的 ALP 活性被抑制,同时减弱了 BMP2 信号通路诱导的细胞外基质矿化,说明 BMP2 信号通路对细胞外基质矿化作用部分受到经典 Wnt 信号自分泌或是旁分泌回路的调节。此外 BMP2 信号通路活化可以增强 Wnt1 和 Wnt3a 的蛋

白表达,实现对经典 Wnt 通路配体蛋白的调控。Yan Chen 等^[34] 研究也证明了 BMP2 信号通路活化后诱导 Wnt 配体蛋白和受体的表达,增强经典 Wnt 信号通路活性。Ming Zhang 等^[35] 研究发现,外源性 BMP2 蛋白激活 BMP2 信号通路后可以抑制 β -TrCP 蛋白的表达,增加经典 Wnt 信号通路中非磷酸化形式的 β -catenin,减少 β -catenin 在胞质中的降解,促进细胞核内 β -catenin 的积累,但对 β -catenin mRNA 的表达没有影响。激活 BMP2 信号通路可以通活化 Wnt 信号通路中如 Wnt1、Wnt3a、Wnt4 等分子和 LRP5 mRNA 的表达。可以认为 BMP2 信号通路通过减少 β -catenin 蛋白的降解和增加经典 Wnt 信号通路配体蛋白来调节经典 Wnt 信号通路。Lujun Yang 等^[36] 在对人类角蛋白细胞研究中发现 BMP2 可以调节 Wnts 配体蛋白和 Frizzleds mRNA 的表达水平,上调 Tcf/Lef 的活性,活化经典 Wnt 信号通路。Fukuda T 等^[37] 研究中发现, BMP4 蛋白和经典 Wnt 信号通路中的 Wnt3a 蛋白可以激活通路联合作用诱导成骨早期标志物 ALP、Col I 和骨粘连蛋白 (osteonectin) mRNA 的表达, Noggin 可以阻断 Wnt3a 和 BMP4 的联合作用效果,而细胞内 BMP 信号通路中的抑制因子 Smad7 却不能实现这一作用,因此他们认为 BMP 配体不是通过 R-mad 途径来调节 BMP 和经典 wnt3a 信号通路的相互作用,他提出 BMP 和经典 Wnt 信号通路对成骨相互作用的调节是通过 GSK3 β 的磷酸化实现的,实验中 GSK3 β 可以通过磷酸化 Runx2 的 S369、S373 和 S377 残基实现对其转录活性的影响。经典 Wnt 信号通路中 β -catenin-Tcf/Lef 形成的异二聚体复合物对于激活 Runx2 启动子非常重要,且 Runx2 启动子上包含有 Tcf 的结合位点。近些年研究表明 Runx2 和 Tcf/Lef1 形成复合物可以结合到成纤维细胞生长因子 18 (fibroblast growth factor, FGF18) 启动子位点诱导 FGF18 表达,且 FGF18 因子在骨形成中也起重要作用^[38]。Rongrong Zhang 等^[39] 研究发现用外源性 Wnt3a 蛋白 (20-80ng/ml) 处理 C2C12 细胞 24h, BMP2 启动子活性和 BMP2 mRNA 水平明显增加,这种效果可以被经典 Wnt 信号通路的阻断剂 DKK1 和 sFRP4 阻断。在 C2C12 和 2T3 细胞中,定量实时荧光 PCR 检测进一步证明了外源性 Wnt3a 蛋白激活经典 Wnt 信号通路对 BMP2 蛋白的表达效果,他们还用实验证明了 β -catenin 是 BMP2 蛋白的转录激活物之一, DKK1 可以阻断这一过程,及 BMP2 信号通路诱导的 ALP 活性,据此他们认为经典 Wnt 信号

通路是 BMP2 信号通路的上游调节通路,同时他们也证明了 BMP2 蛋白激活通路后,能对经典 Wnt 信号通路相关配体和 LRP 受体进行调节。Cho YD 等人^[40]在研究 MEPE 时发现,经典 wnt 信号通路中的 Lef-1 蛋白可以直接结合 MEPE 启动子,上调 MEPE mRNA 表达,还发现活化后的经典 Wnt 信号通路明显可以刺激 BMP-2 蛋白的表达。用含有 Wnt3a 蛋白的培养基处理 MC3T3-E1 细胞可以刺激磷酸化的 Smad1/5 蛋白表达和 Dlx5 mRNA 的表达,这一作用效果不能被 DKK1 阻断,但是可以被 BMP-2 信号通路阻断剂 Noggin 阻断。经典 Wnt 信号通路诱导的 ALP 活性可以被 DKK1 完全阻断,但是 Noggin 只能减弱 ALP 活性,说明 BMP2 存在一个自循环旁路,并且经典 Wnt 信号通路可以对 BMP2 自循环旁路进行调节。Hill TP 等^[41]人发现活化的 Wnt 信号通路可以诱导 BMP 家族中 BMP2、BMP4、BMP7 蛋白的表达,增加间充质细胞中 BMP2 信号通路的目标基因 MSX 和 gremlin 的表达。另外,在 C3H10T1/2 细胞中,Wnt3a 激活经典 Wnt 信号通路后可以明显增强 BMP2 调节的软骨形成,在这一过程中,BMP2 可以增强 β -catenin 和 Smad4 的相互作用^[42]。Chen M 等^[43]和 Zhu M^[44]等在软骨形成过程中,经典 Wnt 信号通路的激活作用对于增加 BMP2 和 BMP4 的表达,活化的 BMP 信号通路存在反馈调节环路。颅骨骨折愈合过程中基因稳定表达的 β -catenin 会增加磷酸化 Smad 蛋白水平^[45]。同样,对 Axin2 基因敲除的颅骨成骨细胞进行研究发现,BMP2、BMP6 和磷酸化 Smad 的表达增加^[46]。

也有相关研究证实经典 Wnt 信号通路和 BMP2 信号通路存在负性调节关系。Derfoul A 等^[47]研究发现,在 C3H10T1/2 细胞中,BMP2 信号通路可以减弱经典 Wnt3a 通路对破骨细胞的抑制作用和 OPN 基因的表达。Zhongyu Liu 等^[48]进一步用免疫共沉淀法检测研究发现,当 BMP2 和经典 Wnt 信号通路未激活时,Dvl-1 可与 Smad1 的连接域结合形成复合物,当用 Wnt3a 激活经典 Wnt 信号通路后,导致 Dvl-1 与 Smad1 的链接发生断裂,同时胞核中的 β -catenin 增加,当两条通路同时活化后,Dvl-1 可与 Smad 形成的复合物增加,胞核中的 β -catenin 减少。Nobuhiro Kamiya 等^[49]等研究发现在胚胎形成和后天骨发育过程中,BMP2 信号通路可以通过增加 DKK1 蛋白的表达以减弱经典 Wnt 信号通路活化水平,这种机制是通过两个方式实现的,一种是依赖 Smad 介导的,一种是 p38 MAPK 信号通路参与的,

活化 p38 MAPK 信号通路可以下调 BMP2 信号通路诱导的 DKK1 的表达。高浓度的 BMP2 能够增加 DKK1 蛋白的表达,从而对经典 Wnt 信号通路进行负性调节^[50]。Silvério KG 等人^[51]在研究牙囊 SVF4 细胞中发现,经典 Wnt 信号通路对 BMP2 信号通路调节的细胞分化是通过 β -catenin/TCF 复合物实现的,在 SVF4 细胞中加入外源性 Wnt3a 蛋白后,下调了 BMP2 信号通路调节的 Runx2, ALP 和 OCN mRNA 的转录,而 BSP 蛋白的表达增加。

近些年国外研究成骨分化分子通路相关性的文献很多,也存在争议,由上述研究可知 BMP2 和经典 Wnt 信号通路可以共同调节成骨分化标志物如 ALP、OCN、Col I、MEPE 等,BMP2 信号通路活化后可以上调经典 Wnt 信号通路中的配体、膜受体蛋白和 Tcf/Lef 蛋白的表达,通过抑制 β -TrCP 介导的泛素化作用,减少 β -catenin 分解,增加 β -catenin-Tcf/Lef 复合物转位进入胞核,从而增加经典 Wnt 信号通路调节的成骨分化过程。活化的经典 Wnt 信号通路可以上调 BMP2 mRNA 水平,且 β -catenin 也参与对 BMP2 蛋白进行调控,通路中的 Axin2 蛋白和 β -catenin 也影响着 Smad 蛋白的表达。活化的经典 Wnt 信号通路可以通过减少 GSK3 β 蛋白的表达从而上调 Runx2 表达,因为 GSK3 β 可以磷酸化 Runx2 残基,从而抑制转录活性。同时,Runx2 通过 Smurf E3 泛素连接酶调控 Smad 效应因子降解,进而与 BMP2 信号通路产生应答^[52]。而 BMP2 信号通路通路的负性调节因子 Smad6 可以增强 Smurf E3 泛素连接酶作用,引起 Runx2 降解^[53]。因此,BMP2 和经典 Wnt 信号通路的活化对成骨分化过程不仅在胞质中可以相互调节,还可以对成骨特异性目标基因转录进行调节。相反的研究结果显示,在成骨分化过程中 BMP2 信号通路活化后可以增加 DKK1 的表达,从而抑制经典 Wnt 信号通路。两条通路中的 Dvl-1 与 Smad1 是以复合物形式存在,当两条通路同时活化后,Dvl-1 可与 Smad 形成的复合物增加,经典 WNT 信号通路被抑制。 β -catenin/TCF 可以下调 BMP2 信号通路调节的目标基因的表达。

BMP2 和经典 Wnt 信号通路在其他细胞生理过程中的相互之间的调节,可以为我们在将来的研究中提供思路。稳定状态的 GSK3 β 可以磷酸化 Smad1 蛋白,从而调节 Smad1 蛋白的降解,进而影响 BMP2 信号通路^[54]。另一方面,在肌细胞中,Smad3 蛋白可以募集 GSK3 β ,促进 GSK3 β 磷酸化和降解^[55]。从这些研究中可以发现 Smad 蛋白具有双重

作用,一方面在活化的 BMP2 信号通路增强 Runx2 功能,另一方面,当经典 Wnt 信号通路未激活时,Smad 蛋白可以募集 GSK3 β 从而抑制 Runx2 活性,但是这种机制需要实验验证。对红系细胞进行染色质免疫沉淀研究显示,Smad1 蛋白和 Tcf7l2 蛋白联合可增强目标基因转录^[56]。Xiaoqiang Sun^[57] 等用数学建模的方式解释细胞信号通路交联,为成骨分化的研究提供了更加广阔的空间。

成骨增殖分化过程是一个动态过程,在成骨分化的不同阶段,分子通路的作用不同,相互之间的调节也动态变化的,研究 BMP2 和经典 Wnt 信号通路在成骨分化过程中的相互调节作用,对于指导治疗骨质疏松和骨折有重要的作用,但两条通路之间相互调节及对成骨分化标志物的调控的具体机制还是有待进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Thanabalasundaram G, Arumalla N, Tailor HD, et al. Regulation of differentiation of mesenchymal stem cells into musculoskeletal cells. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2012, 7(2): 95-102.
- [2] Qiao LJ, Kang KL, Heo JS. Simvastatin promotes osteogenic differentiation of mouse embryonic stem cells via canonical Wnt/ β -catenin signaling. *Mol Cells*, 2011, 32(5): 437-444.
- [3] Silvério KG, Davidson KC, James RG, et al. Wnt/ β -catenin pathway regulates bone morphogenetic protein (BMP2)-mediated differentiation of dental follicle cells. *J Periodontol Res*, 2012, 47(3): 309-319.
- [4] Liu DD, Zhang JC, Zhang Q, et al. TGF- β /BMP signaling pathway is involved in cerium-promoted osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 2012, 114(5): 1105-1114.
- [5] Esen E, Chen J, Karner CM, Okunade AL, et al. WNT-LRP5 Signaling Induces Warburg Effect through mTORC2 Activation during Osteoblast Differentiation. *Cell MeTab*, 2013, 17(5): 745-755.
- [6] Hou X, Shen Y, Zhang C, et al. A Specific oligodeoxynucleotide promotes the differentiation of osteoblasts via ERK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 7902-7914.
- [7] Jung SR, Song NJ, Yang DK, et al. Silk proteins stimulate osteoblast differentiation by suppressing the Notch signaling pathway in mesenchymal stem cells. *Nutr Res*, 2013, 33(2): 162-170.
- [8] Gu YX, Du J, Si MS, et al. The roles of PI3K/Akt signaling pathway in regulating MC3T3-E1 preosteoblast proliferation and differentiation on SLA and SLActive titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(3): 748-754.
- [9] Wan Y, Lu C, Cao J, et al. Osteoblastic Wnts differentially regulate bone remodeling and the maintenance of bone marrow mesenchymal stem cells. *Bone*, 2013, 55(1): 258-267.
- [10] Lowery JW, Pazin D, Intini G, et al. The role of BMP2 signaling in the skeleton. *Crit Rev Eukaryot Gene Exp*, 2011, 21(2): 177-185.
- [11] Bragdon BD, Angelo A, Gurski L, et al. Altered plasma membrane dynamics of bone morphogenetic protein receptor type Ia in a low bone mass mouse model. *Bone*, 2012, 50(1): 189-199.
- [12] Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, et al. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene*, 2012, 492(1): 1-18.
- [13] Dorman LJ, Tucci M, Benghuzzi H. In vitro effects of bmp-2, bmp-7, and bmp-13 on proliferation and differentiation of mouse mesenchymal stem cells. *Biomed Sci Instrum*, 2012, 48: 81-87.
- [14] Kaewsrichan J, Wongwitwichot P, Chandarajoti K, et al. Sequential induction of marrow stromal cells by FGF2 and BMP2 improves their growth and differentiation potential in vivo. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(1): 90-101.
- [15] Matsumoto Y, Otsuka F, Hino J, et al. Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) inhibits osteoblast differentiation via Smad2/3 pathway by counteracting Smad1/5/8 signaling. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350(1): 78-86.
- [16] Chen J, Shi ZD, Ji X, et al. Enhanced Osteogenesis of Human Mesenchymal Stem Cells by Periodic Heat Shock in Self-Assembling Peptide Hydrogel. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(5-6): 716-728.
- [17] Sun P, Wang J, Zheng Y, et al. BMP2/7 heterodimer is a stronger inducer of bone regeneration in peri-implant bone defects model than BMP2 or BMP7 homodimer. *Dent Mater J*, 2012, 31(2): 239-248.
- [18] Wu JY, Wang YH, Wang GJ, et al. Low-power GaAlAs laser irradiation promotes the proliferation and osteogenic differentiation of stem cells via IGF1 and BMP2. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44027.
- [19] Lv HZ, Huang XD, Jin SS, et al. Strontium ranelate promotes osteogenic differentiation of rat bone mesenchymal stem cells through bone morphogenetic protein-2/Smad signaling pathway. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33(3): 376-381.
- [20] Hisada K, Hata K, Ichida F, et al. Retinoic acid regulates commitment of undifferentiated mesenchymal stem cells into osteoblasts and adipocytes. *J Bone Miner MeTab*, 2013, 31(1): 53-63.
- [21] Park JB. Combination of simvastatin and bone morphogenetic protein-2 enhances the differentiation of osteoblasts by regulating the expression of phospho-Smad1/5/8. *Exp Ther Med*, 2012, 4(2): 303-306.
- [22] Liu DD, Zhang JC, Zhang Q, et al. TGF- β /BMP signaling pathway is involved in cerium-promoted osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*, 2013, 114(5): 1105-1114.
- [23] Wang PP, Zhu XF, Yang L, et al. Puerarin stimulates osteoblasts differentiation and bone formation through estrogen

- receptor, p38 MAPK, and Wnt/ β -catenin pathways. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(9):897-905.
- [24] Zeadin MG, Butcher MK, Shaughnessy SG, et al. Leptin promotes osteoblast differentiation and mineralization of primary cultures of vascular smooth muscle cells by inhibiting glycogen synthase kinase (GSK)- β . *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(4):924-930.
 - [25] Zhang J, Zhang X, Zhang L, et al. LRP8 mediates Wnt/ β -catenin signaling and controls osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(10):2065-2074.
 - [26] Haÿ E, Buczkowski T, Marty C, et al. Peptide-based mediated disruption of N-cadherin-LRP5/6 interaction promotes Wnt signaling and bone formation. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(9):1852-1863.
 - [27] Taipaleenmäki H, Abdallah BM, AlDahmash A, et al. Wnt signalling mediates the cross-talk between bone marrow derived pre-adipocytic and pre-osteoblastic cell populations. *Exp Cell Res*, 2011, 317(6):745-756.
 - [28] Qiu W, Chen L, Kassem M. Activation of non-canonical Wnt/JNK pathway by Wnt3a is associated with differentiation fate determination of human bone marrow stromal (mesenchymal) stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(1):98-104.
 - [29] Li ZY, Lu G, Mou WW, et al. Effect of Wnt3a-transduced bone marrow mesenchymal stem cells on the proliferation of T lymphocytes. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2011, 32(10):688-692.
 - [30] Albers J, Keller J, Baranowsky A, et al. Canonical Wnt signaling inhibits osteoclastogenesis independent of osteoprotegerin. *J Cell Biol*, 2013, 200(4):537-549.
 - [31] Kahler RA, Westendorf JJ. Lymphoid enhancer factor-1 and beta-catenin inhibit Runx2-dependent transcriptional activation of the osteocalcin promoter. *J Biol Chem*, 2003, 278(14):11937-11944.
 - [32] Mbalaviele G, Sheikh S, Stains J P, et al. β -Catenin and BMP-2 Synergize to Promote Osteoblast Differentiation and New Bone Formation. *J Cell Biochem*, 2005, 94(2):403-418.
 - [33] Rawadi G, Vayssière B, Dunn F, et al. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(10):1842-1853.
 - [34] Chen Y, Whetstone HC, Youn A, et al. Beta-catenin signaling pathway is crucial for bone morphogenetic protein 2 to induce new bone formation. *J Biol Chem*, 2007, 282(1):526-33.
 - [35] Zhang M, Yan Y, Lim YB, et al. BMP-2 Modulates β -Catenin Signaling Through Stimulation of Lrp5 Expression and Inhibition of β -TrCP Expression in Osteoblasts. *J Cell Biochem*, 2009, 108(4):896-905.
 - [36] Lujun Yang, Kenshi Yamasaki, Yuji Shirakata. Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 2006, 42(2):111-119.
 - [37] Toru Fukuda, Shoichiro Kokabu, Satoshi Ohte, et al. Canonical Wnts and BMPs cooperatively induce osteoblastic differentiation through a $GSK3b$ -dependent and β -catenin-independent mechanism. *Differentiation*, 2010, 80(1):46-52.
 - [38] Reinhold MI, Naski MC. Direct interactions of Runx-2 and canonical Wnt signaling induce FGF-18. *J Biol Chem*, 2007, 282(6):3653-3663.
 - [39] Zhang R, Oyajobi BO, Harris SE, et al. Wnt/ β -catenin signaling activates bone morphogenetic protein 2 expression in osteoblasts. *Bone*, 2013, 52(1):145-156.
 - [40] Cho YD, Kim WJ, Yoon WJ, et al. Wnt3a stimulates Mepe, matrix extracellular phosphoglycoprotein, expression directly by the activation of the canonical Wnt signaling pathway and indirectly through the stimulation of autocrine Bmp-2 expression. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6):2287-2296.
 - [41] Hill TP, Taketo MM, Birchmeier W, et al. Multiple roles of mesenchymal beta-catenin during murine limb patterning. *Development*, 2006, 133(7):1219-29.
 - [42] Fischer L, Boland G, Tuan RS. 2002. Wnt-3A enhances bone morphogenetic protein-2-mediated chondrogenesis of murine C3H10T1/2 mesenchymal cells. *J Biol Chem*, 2002, 277(34):30870-8.
 - [43] Chen M, Zhu M, Awad H, et al. Inhibition of β -catenin signaling causes defects in postnatal cartilage development. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 9):1455-1465.
 - [44] Zhu M, Tang D, Wu Q, et al. Activation of β -catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult β -catenin conditional activation mice. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(1):12-21.
 - [45] Miranda AJ, Ma ruyama T, Fu J, et al. 2010. beta-catenin/cyclin D1 mediated development of suture mesenchyme in calvarial morphogenesis. *BMC Dev Biol*, 2010, 10:116.
 - [46] Liu B, Yu HM, Hsu W. Craniosynostosis caused by Axin2 deficiency is mediated through distinct functions of beta-catenin in proliferation and differentiation. *Dev Biol*, 2007, 301(1):298-308.
 - [47] Derfoul A, Carlberg AL, Tuan RS, et al. Differential regulation of osteogenic marker gene expression by Wnt-3a in embryonic mesenchymal multipotential progenitor cells. *Differentiation*, 2004, 72(5):209-223.
 - [48] Liu Z, Tang Y, Qiu T, et al. A dishevelled-1/Smad1 interaction couples WNT and bone morphogenetic protein signaling pathways in uncommitted bone marrow stromal cells. *J Biol Chem*, 2006, 281(25):17156-17163.
 - [49] Kamiya N, Kobayashi T, Mochida Y, et al. Wnt inhibitors Dkk1 and Sost are downstream targets of BMP signaling through the type IA receptor (BMPRIA) in osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2):200-210.
 - [50] Kim HK, Oxendine I, Kamiya N. High-concentration of BMP2 reduces cell proliferation and increases apoptosis via DKK1 and SOST in human primary periosteal cells. *Bone*, 2013, 54(1):141-150.

Biol Chem, 2005, 280(36):31353-9.

[33] Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet, 2010, 87(1):110-4.

[34] Timpson NJ, Tobias JH, Richards JB, et al. Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood. Hum Mol Genet, 2009, 18(8):1510-7.

[35] Zhao J, Bradfield JP, Li M, et al. BMD-associated variation at the Osterix locus is correlated with childhood obesity in females. Obesity (Silver Spring), 2011, 19(6):1311-4.

[36] Chen S, Gluhak-Heinrich J, Wang YH, et al. Runx2, osx, and

dspp in tooth development. J Dent Res, 2009, 88(10):904-9.

[37] Cao Z, Zhang H, Zhou X, et al. Genetic evidence for the vital function of Osterix in cementogenesis. J Bone Miner Res, 2012, 27(5):1080-92.

[38] Tu Q, Valverde P, Li S, et al. Osterix overexpression in mesenchymal stem cells stimulates healing of critical-sized defects in murine calvarial bone. Tissue Eng, 2007, 13(10):2431-40.

[39] Wang B, Huang S, Pan L, et al. Enhancement of bone formation by genetically engineered human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells expressing osterix. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012, 19, doi: 10.1016/j.oooo.2011.12.024.

(收稿日期: 2013-10-04)

(上接第 556 页)

[51] Silvério KG, Davidson KC, James RG, et al. Wnt/ β -catenin pathway regulates bone morphogenetic protein (BMP2)-mediated differentiation of dental follicle cells. J Periodontal Res, 2012, 47(3):309-319.

[52] Fuentealba LC, Eivers E, Ikeda A, et al. Integrating patterning signals; Wnt/GSK3 regulates the duration of the BMP/Smad1 signal. Cell, 2007, 131(5):980-993

[53] Shen R, Chen M, Wang YJ, et al. 2006. Smad6 interacts with Runx2 and mediates Smad ubiquitin regulatory factor 1-induced Runx2 degradation. J Biol Chem, 2006, 281(6):3569-3576.

[54] Charbonney E, Speight P, Masszi A, et al. Beta-catenin and Smad3 regulate the activity and stability of myocardin-related transcription factor during epithelial-myofibroblast transition. Mol

Biol Cell, 2011, 22(23):4472-4485.

[55] Trompouki E, Bowman TV, Lawton LN, et al. Lineage regulators direct BMP and Wnt pathways to cell-specific programs during differentiation and regeneration. Cell, 2011, 147(3):577-589.

[56] Sapkota G, Alarcon C, Spagnoli FM, et al. Balancing BMP signaling through integrated inputs into the Smad1linker. Mol Cell, 2007, 25(3):441-454.

[57] Sun X, Su J, Bao J, et al. Cytokine combination therapy prediction for bone remodeling in tissue engineering based on the intracellular signaling pathway. Biomaterials, 2012, 33(33):8265-8276.

(收稿日期:2013-10-15)

调控

作者：

[刘光源](#)，[田发明](#)，[张柳](#)，[刘家寅](#)，[LIU Guangyuan](#)，[TIAN Faming](#)，[ZHANG Liu](#)，[LIU Jiayin](#)

作者单位：

[河北联合大学附属医院, 唐山, 063000](#)

刊名：

[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名：

[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年，卷(期)：

2014(5)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201405021.aspx