

BMP-TGF β 信号通路

姜宇^{1,2} 徐又佳^{2*}

1. 无锡市第二人民医院,无锡 214000
2. 苏州大学附属第二医院,苏州 21500

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 11-1485-03

摘要: 间充质干细胞作为代表性的成骨分化潜能的细胞,多条信号传导通路调控间充质干细胞进而影响其成骨分化的过程。其中 BMP 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,BMP-TGF β 在调控靶细胞成骨分化过程中在分子的表达水平和功能活性的改变中起到关键的作用。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 BMP 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 BMP-TGF β 通路对靶细胞成骨分化的调控作用以及和经典 Wnt 信号两条信号通路之间的交联作简要综述。

关键词: BMP-TGF β ;信号通道;wnt 通路

BMP-TGF β signal pathway

JIANG YU¹, XU Youjia^{2*}

1. Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002
2. Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China

Corresponding author: XU Youjia, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

Abstract: Mesenchymal stem cells are cells with bone morphogenic differentiation potential. Multiple signaling pathways regulate the osteogenic differentiation process. Among those, BMP signaling pathway in the process attracts more and more attention. Research shows that BMP-TGF β plays an important role in the regulation of osteogenesis differentiation at molecular level and in the function of activity. Osteogenic proliferation and differentiation are dynamic process. At the different stages of osteogenesis differentiation, the function of molecular pathway is different and the interaction among pathways is varied dynamically. The study of BMP and classic Wnt signaling pathways plays an important role in guiding the treatment of osteoporosis and bone fractures. In this paper, the BMP regulation of osteogenic differentiation of target cells and cross-linking between classic Wnt and BMP signal pathway are reviewed.

Key words: BMP- TGF β ; Signal pathway; Wnt pathway

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF β) 在骨形成中作用复杂,对成骨细胞呈激活和抑制双向效应。TGF β 能诱导成骨细胞合成细胞外基质,促使成骨细胞细胞外基质过表达,并且还与类成骨细胞向细胞外基质的趋化及后者对靶细胞的识别有关^[1]。而骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 最初因其具有诱导骨形成的作用而得名,是控制成骨细胞分化的关键因子之一。

BMP 是转化生长因子超家族中最大的蛋白家族,目前已经确认的成员超过 40 个,以 BMP-2、

BMP-4、BMP-6、BMP-7 的功能最具有代表性。由于这一活性蛋白首先是从脱钙骨基质提取物中分离得到的,并具有使未分化的间充质细胞定向分化为骨细胞,进而合成胶原,形成钙化的骨骼组织,因此被命名为骨成形蛋白 (BMPs)。BMPs 以活性二聚体的形式参与生物学功能,而其前体羧基末端中的 7 个半胱氨酸残基显示出高度的保守性,对正确结合形成二聚体活性形式尤为重要,且不论是同源二聚体还是异源二聚体,均是由上述半胱氨酸残基引导蛋白酶解后通过二硫键聚合而产生并分泌到功能部位^[2]。

BMP-2、4、5、7 能有效促进骨髓基质干细胞向成

*通讯作者: 徐又佳, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

骨细胞分化,诱导骨的形成,其中 BMP-2 活性最强^[3]。成骨细胞膜上有 BMP 受体 (bone morphogenetic proteinreceptor, BMPR),它通过与机械刺激产生的 BMP 结合被激活,然后作用于细胞质内下游 Smad 蛋白。Smad 蛋白是近年发现的新的细胞内信号传导蛋白,可分为调节 Smads 即 Smad1、2、3、5、8、9 和共同介导 Smads (Smad4)、抑制性 Smads

(Smad6、7)。与成骨细胞分化关系密切的是 Smad1 和 Smad5^[4]。Smad1、5、8 末端丝氨酸残基被 BMPR 受体磷酸化,随后 2 个或 1 个 R-Smad 与 1 个 Smad4 以异源三聚体或异源二聚体的形式进入核内,作用于成骨细胞特异性转录因子 runx2、Osterix 等基因序列并上调其表达,^[5]见图 1。

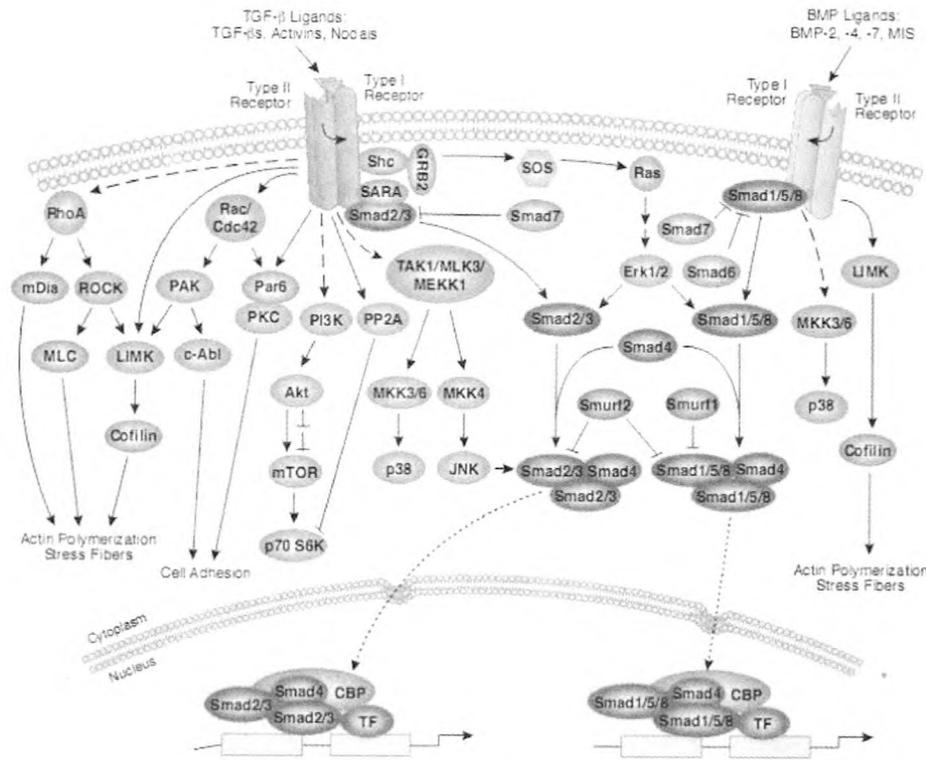


图 1 BMP-TGFβ 信号通路的详细图解

Fig. 1 Detailed illustration of BMP-TGFβ signaling pathways

BMPs 首先被认识是由其诱导成骨作用而参与了骨骼的生长、发育以及创伤的修复,其诱导成骨作用与组织微环境因素相关,表现为在软骨、筋膜及肌肉部位存在较高的成骨活性;而不同类型的 BMPs 在诱导细胞成骨过程中,其分化活性仅有量的区别。BMPs 对细胞的分化诱导活性也具有普遍性,几乎参与了全身所有组织系统的胚胎发育、分化和成熟过程,BMP5 基因缺失的小鼠表现出短耳,且其胸骨、肋骨结构存在缺陷,而 BMP7 基因敲除小鼠出生后即可早期死于严重的尿毒症,BMP6 则是调节造血干细胞分化成熟的细胞因子补体,参与并促进粒细胞/单核细胞集落的形成^[6-7]。

而炎症发生时中性粒细胞的过度激活产生大量炎性介质,被激活的巨噬细胞、中性粒细胞释放大炎症介质,并随之产生大量促炎细胞因子,引起细胞黏附分子上调和白细胞活化以及许多其他递质,爆

发一系列连锁反应。NF-K B 是炎症反应中关键的转录因子,能与 TNFG、IL-1 等多种细胞因子、黏附分子基因启动子部位的位点发生结合,增强这些基因的转录和表达。进而诱发下游的瀑布炎性反应,造成组织的炎症损伤。另外,NF-KB 可以调控任何含有 1KB 位点的基因转录。Smad7 是 NF-KB 的一个转录靶点^[8-10],Smad6、7 可以抑制其它 Smads 的磷酸化或者抑制调节 Smads 与共同介导 Smads (Smad4) 的结合^[11]。所以当 NF-kB 活化后通过 Smad7 影响 Smad1 和 Smad5 的作用使它们不能进入核内,无法作用于成骨细胞特异性转录因子而影响成骨细胞的分化。

BMP 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^[12]发现在骨钙素启动子 (-67 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^[13]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 BMP 信号通路联合作用,可以增强 OCN 的表达。Rawadi 等^[14]研究发现,用 DKK-1 阻断经典 wnt 信号通路后,bmp 信号通路诱导的 alp 活性被抑制,同时减弱了 bmp 信号通路诱导的细胞外基质矿化,说明 bmp 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 bmp 信号通路活化可以增强 wnt3 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^[15]研究也证明了 bmp 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^[16]研究发现,外源性 BMP 蛋白激活 BMP 信号通路后可以抑制 β -Trep 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 BMP 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 BMP 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。Liu Jun Yang 等^[17]在对人类角蛋白细胞研究中发现 BMP 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。Fukudat 等^[18]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、colla1 和骨粘连蛋白 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 S3777 的残基实现对其转录活性的影响。

BMP 和经典 Wnt 信号通路在成骨分化过程中的相互调节作用,通过不同阶段相互影响,从而达到成骨代谢的平衡。

【参 考 文 献】

[1] Attisano L, Wrana. Signal transduction by the TGF-beta

superfamily. Science, 2002, 296(5573):1646-1647.

- [2] H. J. Ahn, W. J. Lee, K. Kwack, Y. D. Kwon FGF2 stimulates the proliferation of human mesenchymal stem cells through the transient activation of JNK signaling FEBS Lett., 2009; 583, 2922-2926.
- [3] Kofron MD, Li X, Laurencin CT. Protein- and gene-based tissue engineering in bone repair. Curr Opin Biotechnol, 2004, 15(5): 399-405.
- [4] P. Astudillo, J. Larrain. Wnt signaling and cell-matrix adhesion. Curr. Mol. Med., 2014, 14: 209-220.
- [5] Attisano L, Marchuk A. Assignment of transforming growth factor B1 and D3 and a third new ligand to the type I receptor ALK-1. J Biol Genom Biol, 2001, 2(8): 3010.
- [6] Robert L B, Michael W W, Paul M, et al. Distal femoral allograft for massive proximal femoral deficiency. Acta Orthop Scand, 2008, 7: 22-24.
- [7] C. F. Bentzinger, Y. X. Wang, J. von Maltzahn, V. D. Soleimani, H. Yin, M. A. Rudnicki. Fibronectin regulates Wnt7a signaling and satellite cell expansion. Cell Stem Cell, 2013, 12: 75-87.
- [8] Triantafilou M, Triantafilou K. The dynamics of LPS recognition: complex orchestration of multiple receptors. J Endotoxin Res, 2005, 11(1): 5-11.
- [9] Palsson Mc, Dermott EM, Neill LA. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. Immunology, 2004, 113(2): 153-162.
- [10] Tsan MF, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors. J Leukoc Biol, 2004, 76(3): 514-519.
- [11] Chen S, Guttridge DC, Tang E, et al. Suppression of tumor necrosis factor-mediated apoptosis by nuclear factor κ B-independent bone morphogenetic protein/Smad signaling. J Biological Chemistry, 2001, 276(39): 36059.
- [12] Kahler RA, Westendorp 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.
- [13] Mabalaviele 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.
- [14] Rawadi G, Vayssiere 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.
- [15] Chen Y, Whetstone HC, Youn A, 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.
- [16] Lujun Yang, Kenshi Yamasaki, Yuji Shirakata. Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhance the canonical pathway of Wnt signaling in normal keratinocytes. J Dermatol Sci, 2006, 42(2): 111-119.
- [17] Toru Fukuda, Shoichiro Kokabu, Aatoshi Ohte, et al. Canonical Wnts and BMPs cooperatively induce osteoblastic differentiation through a GSK3b-dependent and β -Catenin-independent mechanism, 2010, 80(1): 46-52.
- [18] Reinhold MI, Naski MC. Direct interactions of Runx2 and Canonical Wnt signaling FGF-18. J Biol Chem, 2007, 282(6): 3653-3663

(收稿日期: 2016-04-26; 修回日期: 2016-06-14)