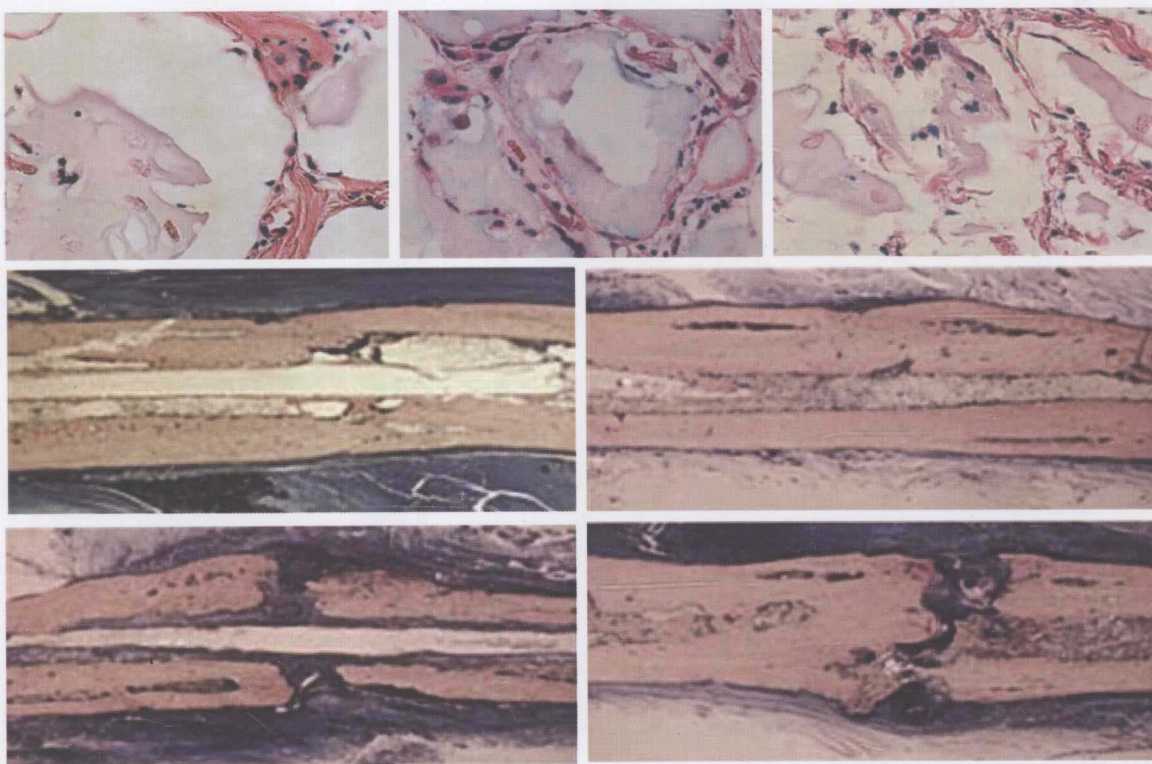


骨

主编 苏佳灿 曹烈虎 石长贵 陈晓

生长因子

GU SHENGZHANG
YINZI



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

骨 生 长 因 子

GU SHENGZHANG YINZI

主 编 苏佳灿 曹烈虎 石长贵 陈 晓
副主编 李 全 翁蔚宗 张国友 谢 杨



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 简 介

全书共 10 章,内容主要包括骨形态发生蛋白、转化生长因子- β 、成纤维生长因子、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子、神经生长因子、表皮生长因子、集落刺激因子及骨生长因子联合应用等内容。对各骨生长因子的形成、作用、特点及机制等方面做了详细的阐述,并对各骨生长因子间的相互作用及协同机制,在骨愈合不同阶段发挥的不同作用做了较全面的论述与总结。

本书可供从事骨科研究的学者及骨科临床工作者参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

骨生长因子/苏佳灿,曹烈虎,石长贵,等主编. —上海:
第二军医大学出版社,2015.3

ISBN 978-7-5481-1005-7

I. ①骨… II. ①苏…②曹…③石… III. ①骨疾病—
基因疗法 IV. ①R68

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 010994 号

出 版 人 陆小新
策划编辑 单晓巍
责任编辑 画 恒 王 勇

骨 生 长 因 子

主 编 苏佳灿 曹烈虎 石长贵 陈 晓

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

<http://www.smmup.cn>

全国各地新华书店经销

江苏天源印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:14.5 字数:350 千字

2015 年 3 月第 1 版 2015 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5481-1005-7/R·1746

定价:68.00 元

编 委 会

主 编 苏佳灿 曹烈虎 石长贵 陈 晓
副 主 编 李 全 翁蔚宗 张国友 谢 杨
编 委 (按姓氏拼音排序)

鲍哲明	蔡筑韵	曹烈虎	陈 晓
陈建芳	崔 睿	杜 狄	郭高贵
纪 方	姜 玉	鞠晓伟	李 笛
李 飞	李 全	刘永刚	雷永慧
鲁杨虎	孟双平	潘思华	秦 晶
石长贵	苏佳灿	唐 昊	佟大可
王梅杰	魏 强	翁蔚宗	伍国胜
吴大江	谢 杨	辛 雷	邢自宝
张 丹	张 军	张国友	章 浩

主编助理 周启荣 魏 强

前 言

在骨折、骨缺损修复领域,理念不断更新,技术日益进步,新知识和新理论常见于文献、著作中。骨折的愈合是一个复杂的过程,不同的愈合阶段有不同的骨生长因子参与并发挥作用。越来越多的参与骨形成、分化的因子被发现,其机制、特点也越来越被学者及骨科临床工作者所熟知与重视,各因子间相互作用及协同作用,以及骨折愈合期间各因子作用的不同阶段,已成为目前研究的热点。深化对其的认识与研究,有助于推动骨折治疗向微创、无创方向发展,同时也可作为骨缺损、骨髓炎等疑难病症提供新思路新方案。

本书对各骨生长因子的形成、作用、特点及机制等方面作了详细的阐述,同时结合国内外研究成果及文献,对各骨生长因子间的互相作用及协同机制,在骨愈合不同阶段发挥的不同作用做了较全面的论述与总结,有利于读者加强对该领域的了解与认识。同时,在介绍主要的几种骨生长因子(如 BMP、TGF- β 、IGF、PDGF、VEGF、NGF、EGF、CSF)的同时,更详细地阐述了各骨生长因子的局限性及联合应用的机制特点及前景,便于本书读者更新知识、与时俱进。

本书内容包括骨形态发生蛋白(BMP)、转化生长因子- β (TGF- β)、成纤维生长因子(FGFs)、胰岛素样生长因子(IGF)、血管内皮生长因子(VEGFs)、血小板衍生生长因子(PDG)、神经生长因子(NGF)、表皮生长因子(EGF)、集落刺激因子(CSF)及骨生长因子联合应用等 10 个章节,内容充实,使之能应用到临床及科研工作之中,故具有较高的临床科研应用价值。相信本书会得到骨科同道,致力于骨组织修复重建人员们的欢迎,并为其提供新视野,拓宽思路,提高我国在该领域的科研及临床水平。这也是编辑本书的目的和初衷,希望通过本书使更多的业界同仁受益,同时也造福与广大患者和社会。

在本书编写过程中,参考和引用了国内外许多学术著作和文献的相关内容,在此一并表示感谢。骨生长因子所涉及的内容较广,文献浩如烟海,编者水平有限,术中难免存在不足之处,诚恳希望同道批评、指正。

编 者

2014 年 9 月

目 录

第一章 骨形态发生蛋白	1
第一节 概述	1
第二节 BMP 的生物学特性	2
一、结构特点	2
二、理化性质	3
三、BMP 家族	3
四、BMP 的受体	4
五、BMP 受体-配体作用方式	6
第三节 BMP 的成骨机制	7
一、BMP 与骨诱导	7
二、BMP 成骨作用的细胞机制	11
第四节 BMP 成骨的信号通路	16
一、Smads 家族	16
二、依赖 Smad 的 BMP 信号传导系统	17
三、非依赖 Smad 的 BMP 信号传导系统	18
四、信号转导通路的调节	20
第五节 BMP 的载体缓释系统	22
一、无机盐类	22
二、高分子聚合物	24
三、天然高分子材料	25
四、其他材料	25
第六节 BMP 的临床应用	26
一、陈旧性骨折、骨不连	26
二、新鲜骨折	29
三、脊柱融合	30
四、骨缺损	33
五、股骨头缺血性坏死	35
六、基因治疗	37
第七节 BMP 的局限性	37
第二章 转化生长因子- β	43
第一节 概述	43

II 骨生长因子

第二节 生物学特性	43
一、TGF- β 超家族	43
二、TGF- β 受体家族	46
三、TGF- β 受体-配体作用方式	48
第三节 信号通路	49
一、Smads 蛋白家族	49
二、Smads 蛋白家族介导的 TGF- β 的信号转导	53
三、TGF- β 细胞内信号转导的调控	57
四、Smads 与其他信号通路的关系	57
第四节 TGF- β 与骨的基础研究	58
一、骨组织中 TGF- β 的来源及其激活机制	58
二、TGF- β 在骨重建中的作用	58
三、TGF- β 对成骨细胞的作用机制(骨形成)	59
四、TGF- β 对破骨细胞的作用机制(骨吸收)	59
五、TGF- β 对软骨组织的作用	60
六、TGF- β 对骨形成的作用	61
第五节 TGF- β 与临床骨病	61
一、TGF- β 与骨质疏松	61
二、TGF- β 与类风湿关节炎	62
三、TGF- β 与骨性关节炎	63
四、TGF- β 与骨折愈合	64
第六节 TGF- β 与其他疾病	69
一、TGF- β 1 与肝纤维化的关系	69
二、TGF- β 信号通路在肿瘤发生、发展和转移中的作用	72
三、TGF- β 1 与冠心病	74
四、TGF- β 与软组织创伤愈合	76
第三章 成纤维生长因子	81
第一节 概述	81
第二节 FGF 的受体	82
第三节 酸性成纤维生长因子	84
一、结构特点	84
二、aFGF 的改构体	85
三、aFGF 的受体	86
四、aFGF 的生物作用机制	86
第四节 碱性成纤维生长因子	89
一、bFGF 的结构、分布和功能特点	89
二、bFGF 的信号转导机制	91

三、bFGF 的生物作用与机制	93
第五节 FGF 的成骨机制	95
一、FGFs/FGFRs 对骨折愈合的作用机制	95
二、bFGF 促进各种细胞成骨	96
三、bFGF 促进成骨的相关研究	99
第六节 FGF 的其他临床应用研究与发展前景	101
一、FGF21	101
二、FGF9	101
三、aFGF 对神经系统各类疾病的影响	101
四、bFGF 治疗缺血性脑损伤	103
五、bFGF 在临床疾病中的应用	104
六、展望	106
第四章 胰岛素样生长因子	111
第一节 概述	111
第二节 IGF 的生物学特性	112
一、结构特点	112
二、IGF 基因定位	113
三、IGF 家族受体	114
四、IGFBP 家族	115
第三节 IGF 的生物学功能	118
一、促生长作用	118
二、胰岛素样作用	120
三、IGF 与衰老	120
四、调节机体的生殖和免疫功能	121
第四节 IGF 的成骨机制	121
一、IGF 对软组织的影响	121
二、IGF 对成骨细胞的作用	121
三、IGF 对软骨细胞的影响	123
四、IGF 对破骨细胞的影响	124
五、IGF 对血管的影响	124
六、IGF 对胶原和骨钙素的影响	125
第五节 IGF 作用的分子机制	125
一、IGF-I 的信号转导通路	125
二、IGF-II 的信号转导通路	127
第六节 IGF 与临床	127
一、IGF 与骨质疏松	127
二、GH 抵抗性矮身材	127

三、胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)	128
四、胰岛素非依赖性糖尿病(NIDDM)	128
五、严重胰岛素抵抗	128
六、IGF-I 在分解代谢疾病中的作用	129
七、IGF-I 与 Graves 病	129
八、IGF 与肿瘤	129
第五章 血管内皮生长因子	133
第一节 概述	133
第二节 VEGF 的生物学特性	133
一、VEGF 的结构、基因编码及种类	133
二、VEGF 的生物学特性	134
三、影响 VEGFs 血管形成作用的因素	134
第三节 VEGF 的表达及其调控	135
一、VEGF 的表达	135
二、VEGF 的表达调控	135
第四节 VEGFR 家族及其介导的信号通路	137
一、VEGFR 家族	137
二、VEGFs 信号通路	139
第五节 VEGFs 应用研究	140
一、VEGFs 与血管疾病	140
二、VEGF 与骨折愈合	144
三、VEGF 与骨骼形成	149
四、VEGF 与恶性肿瘤	151
五、VEGF 与其他疾病	155
第六章 血小板衍生生长因子	156
第一节 概述	156
第二节 PDGF 的生物学特性	156
一、PDGF 的结构特点及理化性质	156
二、PDGF 的受体与分布	157
三、PDGF 受体-配体作用方式	157
四、PDGF 的生物学功能	158
第三节 信号通路	158
一、磷脂酶 C- γ	158
二、RAS-GAP	159
三、PI3-K 激酶	159
第四节 PDGF 的成骨机制	159

第五节 PDGF 对肝纤维化的作用	162
一、肝纤维化的发生机制	163
二、PDGF 及其受体的生物学特性	163
三、PDGF 促进肝纤维化的作用机制	164
四、PDGF 与肝纤维化的诊断及治疗	164
第六节 PDGF 的临床应用及前景展望	165
第七章 神经生长因子	170
第一节 概述	170
第二节 NGF 的生物学特性	171
一、NGF 的作用	171
二、NGF 家族	171
三、NGF 的生物学功能	172
四、NGF 受体	173
第三节 NGF 的信号转导	173
一、TrkA 受体的信号转导	173
二、P75 受体信号转导	175
第四节 NGF 的成骨机制	175
一、NGF 促进神经生长入骨痂	175
二、NGF 与血管生长入骨痂	175
三、NGF 促进神经肽类物质的释放	176
四、NGF 与 I 和 II 型胶原蛋白的表达	177
五、NGF 对 1,25-二羟基维生素 D ₃ 的调节	177
六、NGF 对成骨细胞的作用	177
七、NGF 抑制骨的吸收	178
第五节 NGF 临床应用	178
一、NGF 治疗神经损伤	178
二、局部应用 NGF 治疗骨折	178
三、经骨髓基质细胞导入 NGF 基因	179
四、NGF 治疗慢性疼痛	180
第六节 国内主要的 NGF 的医药产品	180
一、金路捷	180
二、苏肽生	181
三、思经复	182
第七节 NGF 的局限性及前景	183
第八章 表皮生长因子	186
第一节 概述	186

VI 骨生长因子

一、EGF 家族的组成	186
二、EGF 分子、基因结构	187
三、EGF 分布、合成和释放	187
四、表皮生长因子受体 EGFR	188
五、EGF 生物学活性及临床应用	192
第九章 集落刺激因子	196
第一节 概述	196
第二节 CSF 家族	198
一、IL-3	198
二、GM-CSF	199
三、G-CSF	202
四、M-CSF	203
五、SCF	205
六、EPO	206
七、CSF 的临床应用	207
第十章 骨生长因子联合应用	208
第一节 概述	208
第二节 分述	208
一、PDGF 与 IGF 的协同作用	208
二、VEGF 与 BMP 的协同作用	209
三、BMP 与 TGF- β 的协同作用	211
四、BMP 与 FGF 的协同作用	213
五、多生长因子的协同作用	214

■ 第一章 骨形态发生蛋白

■ 第一节 概述

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)又称骨形成蛋白,是一组具有类似结构的高度保守的功能蛋白,属于 TGF- β 家族。BMP 能刺激 DNA 的合成和细胞的复制,从而促进间充质细胞定向分化为成骨细胞。它还是体内诱导骨和软骨形成的主要因子,并在肢体生长、软骨内骨化、骨折早期、软骨修复时表达,对骨骼的胚胎发育和再生修复起重要作用。如今 BMP 家族已有 43 个成员,广泛地存在于猪、牛、羊、兔、鼠及人的胚胎、血细胞、肾和脾脏等组织中,且在不同种属间有较高的同源性。BMP 不仅参与骨骼的调节,而且对脂肪、肾脏、肝脏、骨骼及神经系统发育也起到一定作用。

1889 年 Senn 首次将脱矿骨用于修复人及犬的炎性骨缺损,证明了脱钙牛骨可以用于治疗骨髓炎。1931 年 Huggins 发现泌尿道表皮可异位诱导新骨形成,并首次报道了骨诱导实验过程。1945 年 Lacroix 从骨质中提取到可诱导兔肌肉异位成骨的“成骨素”,提出了骨诱导作用的假设,并将之命名为骨生成蛋白。1965 年 Urist 发现,将脱钙骨基质明胶(decalcified bone matrix, DBM)注入肌肉内,肌肉间充质细胞可以转化为骨系细胞,发生了异位诱导成骨现象。Urist 当时认为这种脱钙骨中可能含有一种诱导因子,可诱导血管周围游动的间充质细胞转化为不可逆性骨系细胞,从而可在骨骼或骨骼以外的组织中产生软骨和骨组织。该诱导因子即为骨形态发生蛋白。随着分子生物学和基因工程的发展,1988 年, Wozney 等首先开展了 BMP 的 cDNA 克隆化研究,他们利用重组 DNA 技术克隆得到 hBMP-1、BMP-2a(即 BMP-2)、BMP-2b(即 BMP-4)、BMP-3 的 cDNA,并在大肠埃希菌的真核细胞和原核细胞中表达。1990 年 Celeste 等报道了 BMP-5、BMP-6、BMP-7 的克隆化研究,并建议将已克隆的 BMP 分别命名为 BMP-1、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7。同期 Ozkaynak 报道了骨形成蛋白-1(osteogenic protein-1, OP-1)的克隆化研究。比较 OP-1 与 BMP-7 的基因和氨基酸序列,证明二者是同一多肽。1992 年 Ozkaynak 又报道了 OP-2 的 cDNA 的克隆化研究。到 1996 年已发展为 BMP-13,并已获得相应的 cDNA 克隆。

BMP 分泌后既能与细胞外基质及可溶性拮抗剂结合,还能与多种细胞膜表面的蛋白受体相互作用。它不仅具有区别于其他骨生长因子的独特结构和理化性质,而且其家族中不同成员的基因定位及成骨机制等也不尽相同。BMP 主要通过依赖 Smad 途径和 p38-MAPK 途径两条信号通路发挥作用,且信号转导过程受细胞外拮抗剂、膜受体、细胞质微环境和转录水平 4 个层次的调节控制。在治疗上,BMP 不仅能单独介导促成骨作用,而且还能与其他骨生长因子混合,从而增强其恢复疾病的疗效。骨生长因子共同存在的一个缺陷即为其半衰期短,在体内易降解,因此现在我们多采取缓释技术局部用药,延缓其衰解。

BMP 的缓释多种多样,主要有无机盐和高分子聚合物两大类,各有优、缺点,至今也仍未研制出一种最佳载体,以达到最佳控释效果。

目前,BMP 已应用于临床治疗骨缺损、脊柱融合、新鲜骨折、骨不连等一些疾病,并取得了一定的治疗效果,但由于其安全性及费用高等局限性又限制了其广泛应用。近年来,随着分子生物学和组织工程学的发展,不仅人工重组的各型 BMP 相继问世,而且基因疗法也正成为研究热潮。

第二节 BMP 的生物学特性

一、结构特点

BMP 单体由信号肽、前功能区和成熟肽 3 部分组成,其结构类似一个扁平的弧形表面,通常包括一个长形的 α -螺旋和从 α -螺旋两端发出的两对反向平行的 β 链。此结构可形象描述为拥有 4 个手指的手,即每条 β 链代表一个手指, α -螺旋则类似腕关节。每个单体均包含一个由 7 个半胱氨酸残基组成的有序序列,其中 6 个半胱氨酸残基相互形成 3 个单体结构内部的二硫键,通过一个特征性的“半胱氨酸结”基序(1 个二硫键通过由另外 2 个二硫键形成的环形结构)来维持单体结构的完整性;剩下的一个半胱氨酸残基则参与形成两单体之间的二硫键以稳定双聚体结构。成熟的 BMP 蛋白是由二硫键连接的同型或异型二聚体,均有分子活性,被释放到细胞外后,与靶细胞表面的相应受体结合而发挥作用。

目前 BMP-7 即成骨蛋白-1(OP-1)的三维结构已确定(图 1-1),尽管有限的序列可以分为 OP-1 和 TGF- β ,但它们有一段共同多肽折叠。OP-1 和 TGF- β 的区别至少有 38%,但分别有 60%和 85%与 BMP-2 和 BMP-5 相关。单体有 3 个半胱氨酸靠核心的二硫键连接和 4 条反平行的 β 片层,它们从中心放射出形成 2 个指状的投射。



图 1-1 BMP-7 的晶体结构

二、理化性质

BMP 为种属非特异性多肽,其理化性质如下:

- 1) BMP 是一种疏水性酸性糖蛋白,其相对分子质量为 18 000 500。
 - 2) 由 10 余种氨基酸组成,富含谷氨酸,与羟基磷灰石有较高的亲和力。
 - 3) 是多效性的形态发生素,具有趋化性、浓度依赖性、促有似分裂和分化诱导的特性。
 - 4) 可溶于 6 mol 的尿素或 4 mol 盐酸胍的中性盐溶液,在大部分有机溶剂中不溶解。
 - 5) 对胰蛋白酶及糜蛋白酶敏感,耐核酸酶及胶原酶等大部分蛋白酶。
 - 6) 具有免疫原性低的特点,一般不引起免疫排斥反应,只具有轻微的免疫刺激能力。
 - 7) 在酸性条件下性能稳定,pH 值 7.2 的溶液中有一定的溶解度,pH 值大于 8.5 完全失活。
 - 8) 耐 55~75℃ 的高温。实验证明,BMP 在 -20℃ 的条件下保存半年以上仍保存良好。
- 0.002 mGy 的射线可使它失活。

三、BMP 家族

(一) BMP 家族成员的分类

BMP 除 BMP-1(730 个氨基酸组成的富含半胱氨酸的前胶原 C 蛋白酶)是骨生长的调节因子,属于金属肽链内切酶家族外,其余均属于转化生长因子-β(transforming growth factor, TGF-β)超基因家族。包括 BMP、生长和分化因子(CDFs)、活化素(activins)、抑制素(inhibins)、缪勒管抑制质(mullerlan inhibitor substance, MIS)和 TGF-β。需要说明的是,作为起蛋白水解作用的金属蛋白酶 BMP-1(在牛骨中提纯 BMP2/7 时同时被提取,与虾红素家族密切相关),具有溶胶原蛋白酶-C 的作用,但不具备诱导骨形态发生的作用,并非真正的骨形态发生蛋白。

根据氨基酸同源性分类方法中又有两种不同分法:

- 1) Bessho 认为哺乳动物 BMP 可分为 4 个亚群:①BMP-2 和 BMP-4(氨基酸序列 92%相同)为同一亚群;②BMP-5、BMP-6 和 BMP-7 为同一亚群;③BMP-3、BMP-12、BMP-13 和 BMP-14 为同一亚群;④BMP-3b 为一个亚群(表 1-1)。
- 2) Rengachary 认为 BMP 可分为 7 组:①BMP-2、BMP-4 的氨基酸序列 86%同源,为第 1 组;②BMP-3、BMP-3b 与其他 BMP 的同源性<50%,为第 2 组;③BMP-5、BMP-8、BMP-8b 的氨基酸序列同源性>70%,为第 3 组;④BMP-9 与 BMP-2、BMP-4、BMP-5、BMP-7 的同源性为 50%~55%,为第 4 组;⑤BMP-10、BMP-11 为第 5 组;⑥BMP-12、BMP-13 为第 6 组;⑦CDMP-1、CDMP-2 的结构与 BMP-5、BMP-7 相近,但因其来源及功能特性而为第 7 组。

表 1-1 哺乳动物 BMP 的 cDNA 被克隆的家族成员

骨形态发生蛋白	骨形态发生蛋白亚群	学 名	人基因定位	鼠基因定位
BMP-2	BMP-2/4	BMP-2a	20p12	2F2
BMP-4		BMP-2b	14q22-q23	14B
BMP-3B		生长鉴别因子 10	10q11.2	14B

续表

骨形态发生蛋白	骨形态发生蛋白亚群	学名	人基因定位	鼠基因定位
BMP-5	OP-1/BMP-7	BMP-5	6p12.1	9D
BMP-6		营养相关因子	6p24-p23	13A3.3
BMP-7		成骨蛋白1	20p13	2H3
BMP-8	多功能型	成骨蛋白1	1p34.3	4D2.2
BMP8-B		成骨蛋白1	1p35-p32	4D2.2
BMP-9		生长鉴别因子2	10q11.22	14;14B
BMP-10		BMP-10	2p13.3	6D2
BMP-11	BMP-3	生长鉴别因子11	12q13.2	10
BMP-3		成骨素	4pq14-q21	5E3
BMP-12		软骨源性骨形态发生蛋白或生长鉴别因子	2p24.1	12A1.1
BMP-13		软骨源性骨形态发生蛋白2或生长鉴别因子6	8q22.1	4A1
BMP-14	BMP-3	软骨源性骨形态发生蛋白1或生长鉴别因子5	20q11.2	2H1
BMP-15		BMP-15	Xp11.2	XA1.1
BMP-16		BMP-16		

(二) BMP 家族成员的 mRNA 的分布

天然 BMP 主要存在于皮质骨、周围及中枢神经系统组织中,含量微少。BMP 与胚胎发育过程中骨骼的发生有时空相连续性,在胚胎发育的所有组织中均可检测到低水平 BMP-2 和 BMP-4 mRNA 表达。BMP-2 mRNA 可在骨组织和多种间充组织中表达,如肢芽、心脏和颌骨滤泡等;BMP-4 的分子结构类似 BMP-2,但其相对分布与 BMP-2 有明显区别,它在骨组织中表达水平比在肺和肾脏中的表达水平高 2 倍;BMP-3 mRNA 在大部分组织中检测不到,仅在大脑和肺组织中检测到少量表达;BMP-5 和 BMP-6 mRNA 主要在肺组织表达;BMP-7 mRNA-7 主要在肾脏、膀胱和肾上腺组织表达;BMP 家族大部分成员在软骨内成骨区域表达。

四、BMP 的受体

BMP 对靶细胞的刺激作用由其特异性膜结合受体介导。BMP 受体由 3 部分组成:含有 10~12 个半胱氨酸残基的短细胞外区、跨膜区以及含有丝氨酸/苏氨酸激酶的膜内区,通过受体跨膜区下游有无特征性的 SGSGS 区(GS 盒)将 BMP 受体分为 I 型、II 型受体。I 型受体的 C 端很短(<9 个氨基酸残基),而 II 型受体较长(>24 个氨基酸残基),有的 II 型受体 C 端可长达 530 个氨基酸残基(图 1-2)。无论 I 型还是 II 型受体,都是膜穿透型蛋白,其细胞内领域有丝氨酸、苏氨酸酶的活性。BMP 受体在结构和功能上和 TGF- β 、激动蛋白受体非常相似,体外成骨实验结果表明 TGF- β 能诱导 BMPR-I A 和 BMPR-II 表达,与 BMPR-II 结合形成复合物再与 BMPR-I A 结合,激活 BMPR-I A,并将信号传递到下游信号通道。

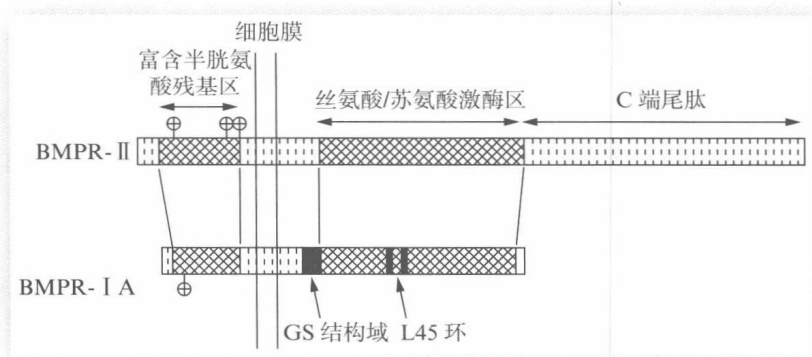


图 1-2 BMPR-I A 与 BMPR-II 的结构特点

I 型 BMP 受体 (bone morphogenetic protein receptor I, BMPR-I) 包括 I A 型 BMP 受体 (BMPR-I A) 或激活素受体样激酶-3 (activin receptor like kinase 3, ALK-3)、I B 型 BMP 受体 (BMPR-I B) 或激活素受体样激酶-6 (ALK-6) 和 I A 型激活素受体 (activin receptor-I A, ActR-I A) 或 ALK-1、2、8。BMPR-I A 及 BMPR-I B 结构相似, 一级结构同源性达 85%, 其胞外段很短, 近膜侧有保守的 Cys 盒, 胞内有 STK 活性区域。在 I 型受体的丝氨酸/苏氨酸激酶结构区域的第 IV 和 V 亚结构之间, 存在着 Loop45 (L45) 结构域, 其对细胞内信号转导起决定作用。所有 I 型受体在胞质区域内都存在特征性的高度保守的 TTSGSGSG 基序, 称为 GS 区域, 主要发挥调节 I 型受体激酶活性。I 型受体不依赖于配体的结合, 它的激酶具有磷酸化的活性。但是, I 型受体在没与配体结合时则保持着非活化状态。在生理状况下, BMPR-I A 和 BMPR-I B 与 BMP-2 和 BMP-4 结合, 而 BMP-6 和 BMP-7 主要与 ALK-2 及 BMPR-I B 结合; CDF-5 仅与 BMPR-I B 结合 (图 1-3)。

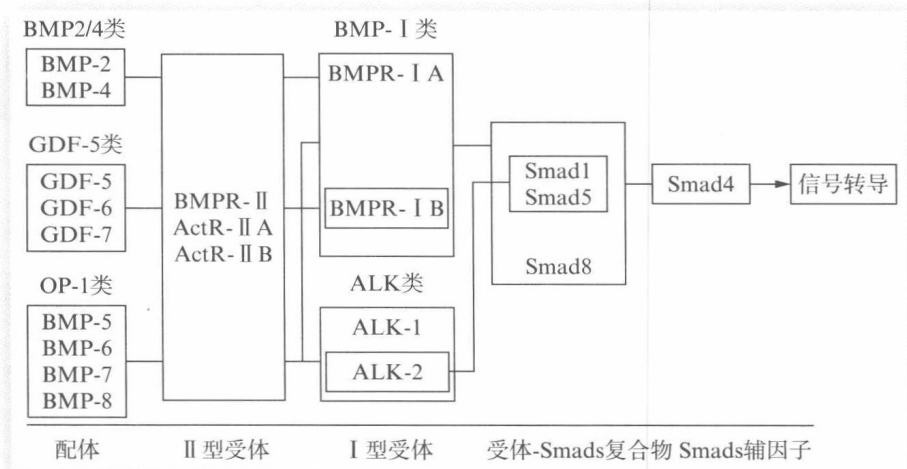


图 1-3 BMP 与 I 型或 II 型 BMP 受体及 Smads 蛋白在信号转导中的关系

注 在 ALK 类的 BMP 中, 仅 ALK-2 可作为 OP-1 类 BMP 的受体; GDF-5 类的受体主要为 BMP 的 I B 型而非 I A 型受体; 在 BMP-BMPR-Smads 复合物中, ALK-2 激活 Smad1、5; BMP 的 I B 型和 I A 型可激活所有的 BMP-BMPR-Smads 复合物。

Ⅱ型BMP受体包括ACTR-ⅡA、ACTR-ⅡB、BMPR-Ⅱ。其中BMPR-Ⅱ是BMP的特异性受体,胞内羧基端有富含苏氨酸和丝氨酸的尾巴;而ACTR-ⅡA与ACTR-ⅡB为BMP与活化素共同的受体。此外,Ⅱ型受体还存在两种剪切异构体,长链者含1038个氨基酸残基,短链者缺乏C端尾肽。BMPR-Ⅱ可以自身磷酸化,同时还可以磷酸化上游的BMPR-ⅠA及BMPR-ⅠB。BMPR-ⅠA、BMPR-ⅠB及BMPR-Ⅱ各自与BMP的亲合力很弱,不能单独介导信号传递,但在Ⅰ型分子存在时,其亲和性明显升高。BMP与BMPR-Ⅰ结合时,BMPR-Ⅱ使BMPR-Ⅰ上GS域磷酸化,然后BMPR-Ⅰ(BMPR-ⅠA和BMPR-ⅠB)与两分子BMPR-Ⅱ形成具备BMP高亲和力的异四聚体。在信号转导中BMPR-ⅠA起主要作用,BMP信号的特异性主要是由BMPR-ⅠA决定的(图1-4)。

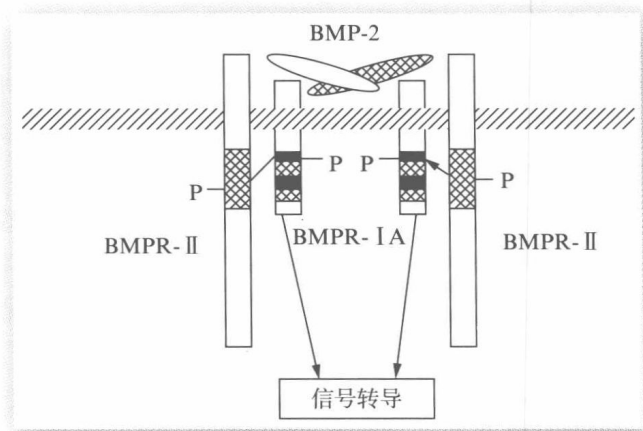


图1-4 BMPR-Ⅰ与BMPR-Ⅱ的相互作用机制

尽管两种受体有着相似的结构和位于 β -折叠中央的高度保守的半胱氨酸残基,但两者之间却只有非常少数的序列相同且无相同的功能。BMP家族中,只有当2个Ⅰ型和2个Ⅱ型受体形成异源二聚物时,才与配体有高亲和性。BMP配体与异源二聚物结合可以激活依赖Smad的BMP信号传导系统。然而,当与Ⅰ型或Ⅱ型受体组成的同源二聚体结合时,激活的是促细胞分裂原活化蛋白激酶家族(MAPK)通路。

五、BMP受体-配体作用方式

BMP家族成员与两种跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体(即BMPR-Ⅰ、Ⅱ)相结合,信号经与Smad蛋白的特异性相互作用传导至核内,从而激活或调整BMP反应基因的活性。一个具备信号传导能力的配体-受体复合物必须包括一个活化的配体二聚体、2个Ⅰ型受体和2个Ⅱ型受体,在这个1:2:2信号传导复合物中,高亲和力的Ⅰ型受体的结合位点位于配体弧形结构的凹面,而高亲和力的Ⅱ型受体的结合位点则位于配体弧形结构的凸面。在信号传导复合物形成过程中,配体间配体与受体结合的亲和力存在差异,BMP可与其中任一受体结合,均能成功完成信号传导,而TGF- β 和活化素须先与Ⅱ型受体结合后才能募集Ⅰ型受体。

BMP-2同型二聚体与BMPR-ⅠA外功能区结合形成的晶体结构是首个确认的TGF-