زیست فناوری دانشگاه تربیت مدرس

پروتئین مورفوژنتیک استخوان-2 و کاربردهای آن در پزشکی

زهرا شاه‌ثمن،[1] صادق حسن‌نیا*[2]

1. کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
2. دانشیار گروه بیوشیمی،گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

کد پستی: 14115-111

* نویسنده مسئول: Hasannia@mosdres.ac.ir

چکیده

پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMPs) یک زیرخانواده از ابرخانواده چندعملکردی فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) هستند. بنابراین، از نظر بیوسنتز، ساختار، پیام‌رسانی و عملکرد زیستی شباهت بسیاری با اعضای دیگر این ابرخانواده دارند. آنها در فرایندهای رشد و تمایز رویان تا نگهداری سلول‌های بالغ درگیر هستند. در میان اعضای این خانواده، BMP-2 پروتئینی با ارزش است که در فرایندهای مختلف چون جوش‌خوردن ستون فقرات، ترمیم آسیب غضروف مفصلی، مهار تومور، درمان التهاب لثه و دندان نقش دارد. اهمیت بالای این پروتئین و پایین‌بودن میزان تولید آن در بدن موجب شده است پژوهش‌های متعددی در زمینه تولید BMP-2 نوترکیب در میزبان‌های مختلف صورت گیرد. تولید این پروتئین به‌صورت نوترکیب در میزبان باکتریایی موجب کاهش هزینه‌های تولید و درنتیجه استفاده متداول از BMP-2 در درمان بیماری‌های مختلف شده است. تاکنون پروتئین کامل BMP-2 و پپتیدهای مشتق از آن با هدف القای تشکیل استخوان در درمان شکستگی و بازسازی استخوان فک تأثیرات مثبت بسیاری در کاشت ایمپلنت دندانی داشته است. با توجه به اهمیت بالینی BMP-2، به مطالعات بیشتری درباره این پروتئین نیاز است.

کلید واژگان: BMP-2، مولکول‌های پیام‌رسان، استخوان‌زایی، بازسازی استخوان فک.

مقدمه

پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (Bone Morphogenetic Protein: BMPs) فاکتورهای رشد بالقوه‌ای هستند که متعلق به فراخانواده فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGFβ) هستند. تاکنون بیش از 20 نوع از این پروتئین‌ها با عملکردهای متنوع در انسان شناسایی شده‌اند [1]. این پروتئین‌ها اولین‌بار توسط Urist در سال 1965 شناسایی شدند، زمانی‌که ماتریکس کانی‌زدایی‌شده استخوان، برای القای تشکیل استخوان در موش‌های صحرایی به‌کار برده شد. در ابتدا «پروتئین ریخت‌زای استخوان» نامیده شد، اما در سال‌های بعد آقای ردی به‌دلیل نقش گسترده این پروتئین در بافت‌ها و اندام‌های مختلف نام «پروتئین ریخت‌زای بدنی» را پیشنهاد کرد[2]،[3]. این پروتئین‌ها در فرایندهایی از قبیل تشکیل

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

و تکوین جنین، تشکیل استخوان، خون‌سازی و ساخت سلول‌های عصبی نقش دارند. درباره این خانواده مهم پروتئینی برای تعیین ساختار و عملکرد زیستی بررسی‌های بسیاری شده است. برخی از مطالعات در جدول 1 خلاصه شده است.

جدول 1. پیشینه پژوهشی BMPs

سال	نتیجه پژوهش	منبع
1889	استخوان کلسیم‌زدایی‌شده می‌تواند درمان ضایعات استخوانی را تحریک کند.	[4]
1934	اولین شواهد تشکیل اکتوپیک استخوان به‌دنبال تزریق عصاره خالص استخوان به ماهیچه.	[5]
1965	مخلوطی از پروتئین‌ها با نام BMPs مسئول بازسازی استخوان هستند.	[6]
1972	BMPs مسئول آغاز آبشاری از اتفاقات تکاملی است که در آن سلول‌های نیایی در مغز استخوان توسط این فاکتورها به سلول‌های استخوانی تبدیل و استخوان بازسازی می‌شوند.	[2]
1981	ارزیابی زیستی BMPs توسط فعالیت آلکالن فسفاتاز و محتوای کلسیم در استخوان جدید.	[2]
1988	ژن BMPs کلون و پروتئین نوترکیب ساخته شد.	[2]
1996	کریستالوگرافی BMP-7	[7]
1999	کریستالوگرافی BMP-2	[8]
2000	BMPs دارای دو اپی توپ wrist و knuckle برای اتصال به گیرنده‌های نوع I و II.	[9]
2002	ساخت حامل کلاژنی حاوی پروتئین‌های نوترکیب rh-BMP-2 و rh-BMP-7 برای درمان ستون فقرات و شکستگی استخوان مورد تأیید FDA قرار گرفت.	[2]
2005	با توجه به گستردگی اثر BMPs، این اختصار Body Morphogenetic Protein تعریف شد.	[2]
2005	کریستالوگرافی BMP-14	[2]

طبقه‌بندی و مسیرهای سیگنال‌دهی BMPs

اعضای این خانواده براساس **هومولوژی** ژنی و یکسانی یا تشابه در ساختار پروتئینی به چند زیرگروه طبقه‌بندی می‌شوند که هریک عملکرد و گیرنده ویژه خود را دارند (جدول 2).

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

جدول 2. گروه‌های مختلف BMPs، عملکرد و نوع گیرنده‌های آنها

زیرخانواده	BMP	کارکرد	گیرنده نوع I	گیرنده نوع II	Smad
BMP-2/-4	(BMP-2a) BMP-2	ریخت‌زایی استخوان و غضروف تشکیل قلب	ALK3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
	(BMP-2b) BMP-4	ریخت‌زایی استخوان و غضروف تشکیل کلیه	ALK3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
BMP-3	BMP-3 (osteogenin)	کنترل‌کننده منفی ریخت‌زایی استخوان		ActRIIA	1/5/8
	BMP-3b	کنترل‌کننده منفی ریخت‌زایی استخوان			1/5/8
BMP-5/-6/-7/-8/-8b	BMP-5	تکامل اعضا ریخت‌زایی استخوان	ALK3/6	?	1/5/8
	(vrg1,Dvr6) BMP-6	رشد بیش از حد غضروف ریخت‌زایی استخوان واسط استروژن	ALK2/3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
	(OP-1) BMP-7	ریخت‌زایی استخوان و غضروف تشکیل کلیه	ALK2/3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
	BMP-8 (OP-2)Bone	ریخت‌زایی اسپرم‌زایی	ALK3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
	(OP-3) BMP-8b	اسپرم‌زایی	?	?	1/5/8
BMP-9/-10	(GDF-2) BMP-9	ریخت‌زایی استخوان توسعه اعصاب کولینرژیک متابولیزم گلوکز ضد رگزایی	ALK1/2	BMPRII ActRIIA	1/5/8
	BMP-10	ریخت‌زایی قلب	ALK1/3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
CDMP-1/-2/-3	BMP-11 (GDF-7, CDMP-3)	تکامل رباط‌ها و زردپی‌ها تکامل اعصاب حسی	ALK3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
	BMP-12 (GDF-6, CDMP-2)	توسعه غضروف‌ها و هایپرتروفی	ALK3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8
	BMP-13 (GDF-5, CDMP-1)	تشکیل غضروف رگزایی	ALK3/6	BMPRII ActRIIA	1/5/8

در این تقسیم‌بندی اولین زیرگروه عبارت اند از: BMP-2 و BMP-4، وجه تمایز این دو پروتئین حضور دمین متصل‌شونده به هپارین در انتهای آمینی BMP-2 است. در زیرگروه دوم پروتئین‌های BMP-5، BMP-6، BMP-7 و BMP-8 قرار می‌گیرند. اعضای این زیرگروه پروتئینی از زیرگروه اول بزرگ‌تر هستند. فاکتور BMP-3

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

تنها عضو زیرگروه 3 است که با سایر پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان کمترین تشابه را دارد.

مسیر پیام‌رسانی اعضای خانواده BMPs با اتصال آنها به گیرنده هتروتترامر سرین-ترئونین کیناز (گیرنده آنزیمی) متشکل از دو گیرنده نوع I و دو گیرنده نوع II میانجی‌گری می‌شود. در این مسیر سه نوع گیرنده نوع I (BMPR1A(ALK3), BMPR1B(ALK6), ACVR1A(ALK2)) و سه نوع گیرنده نوع II (BMPR2, ACVR2A, ACVR2B) وجود دارد.

فاکتورهای BMPs در دو مسیر متعارف (canonical) و غیر متعارف (noncanonical) سیگنال‌دهی می‌کنند. در مسیر متعارف آبشار انتقال سیگنال با اتصال BMPs به گیرنده‌های سطح سلول‌ها و تشکیل کمپلکس دو دیمری متشکل از گیرنده‌های سرین/ترئونین کیناز تیپ I و II شروع می‌شود. تاکنون 6 گیرنده مختلف برای اتصال به BMPs مشخص شده‌اند. گیرنده‌های نوع I کمپلکس هتروتترامری با گیرنده‌های تیپ II ایجاد می‌کنند[1].

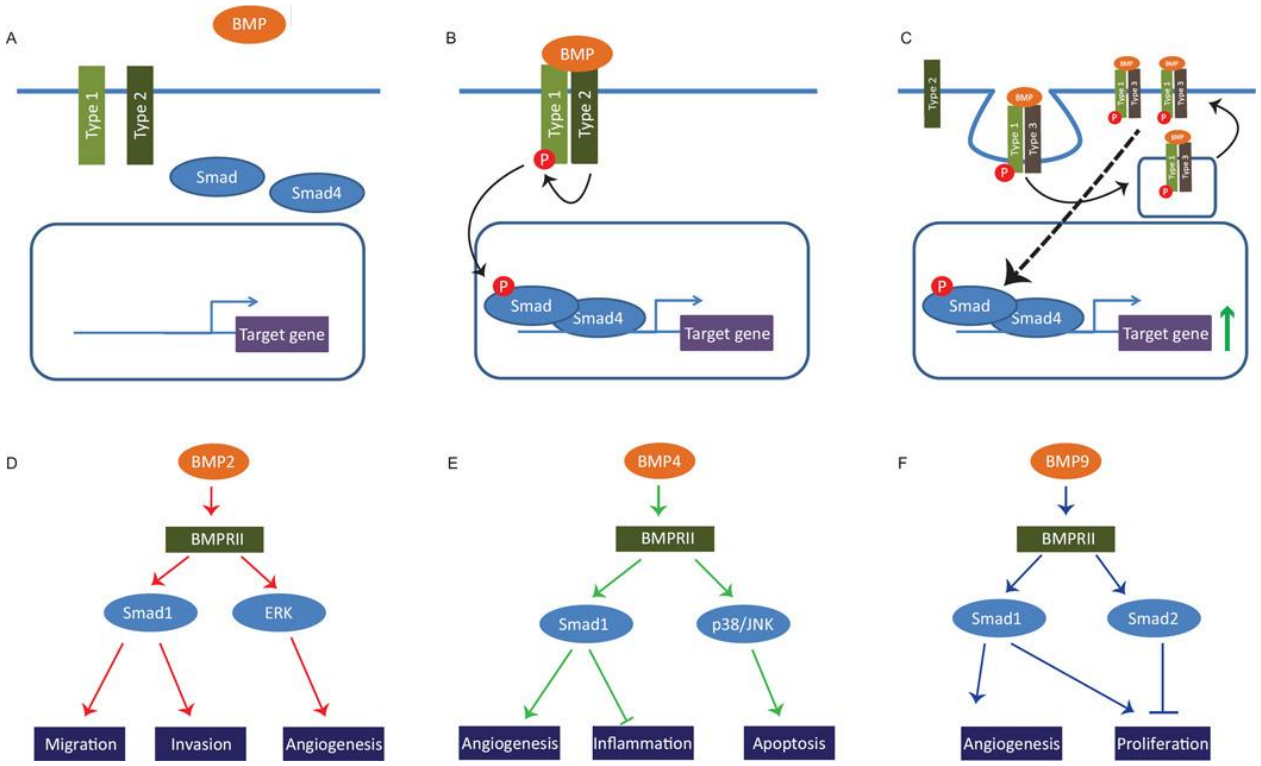
انتقال سیگنال BMPs زمانی شروع می‌شود که پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان با پروتئین‌های پذیرنده تیپ I و II اتصال برقرار می‌کنند که این سیگنال با فسفریلاسیون گیرنده- R-Samd تنظیم می‌شود (به‌طورمعمول Samd نوع 1، 5 و 8). در ادامه، R-Samd فسفریله‌شده با ایجاد هترودایمری با Co-Samd (به‌طورمعمول Samd نوع 4) سیگنال را به‌منظور انتقال به هسته برای پاسخ رونویسی مستقیم حفظ می‌کند (شکل 1).

علاوه بر مسیر وابسته به فعال‌سازی Samd مسیرهای دیگر سیگنال‌دهی BMPs مانند مسیر پروتئین کینازی وابسته به میتوژن P38 و مسیر پروتئین کینازی فسفاتیدیل اینوزیتول-3 -کیناز (مسیر غیر متعارف) شناسایی شده‌اند. در سطح سلولی پروتئین‌های BMPs براساس گرادیان غلظت برای اتصال به گیرنده‌های سطح غشای پلاسمایی سلول‌های مختلف ازجمله استئوبلاست‌ها و سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سپس تمایز و تکثیر سلول‌ها انتشار می‌یابند. درنهایت سلول‌ها طی 7-5 روز پس از اتصال BMP به کندروسیت تمایز می‌یابند. با تهاجم مویرگی کندروسیت‌ها کلسیفیکه و هیپرتروفیده و سپس با استخوان‌های تازه‌تشکیل‌شده در مدت 12-9 روز جایگزین می‌شوند. استخوان مینرالیزه‌شده مجدداً شکل‌دهی و با عناصر مغز استخوانی فعال با بستر اسفنجی طی 21-14 روز پر می‌شود. درمجموع، می‌توان نتیجه گرفت پروتئین‌های BMP نقش تنظیمی مهمی در استخوان‌سازی و ترمیم استخوان بازی می‌کنند[1].

درباره BMP-2 نیز باید گفت که اتصال دایمر BMP-2 به گیرنده نوع II آن را فعال می‌کند که این امر باعث می‌شود گیرنده نوع I فسفریلاسیون شود. هترودایمر گیرنده-کمپلکس R-Smad-C-Smad را ایجاد می‌کند که با ورود به هسته، ژن‌های بسیاری را کنترل می‌کند. مسیر MAPK سه آبشار متفاوت دارد: کیناز تنظیم‌شونده با سیگنال خارج سلولی (ERK)، کیناز پایانه N در (JNK) c-Jun و MAPK p38. فعال‌کردن مسیر MAPK در C2C12 به افزایش آلکالن فسفاتاز (مارکر اولیه استئوبلاست) منتهی می‌شود [10]،[11].

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]



شکل 1. نگاهی کلی به مسیرهای متعارف BMPs. A: در نبود پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان و متصل نبودن آنها به گیرنده‌های نوع I و II، عوامل رونویسی Smad در سیتوپلاسم باقی می‌مانند. B: معمولاً پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان به گیرنده نوع II متصل می‌شود که در پی آن گیرنده‌های نوع I و II دیمر می‌شوند و پذیرنده نوع II، پذیرنده نوع I را فسفریله می کند. بااین‌حال، در برخی موارد لیگاند پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان تمایل بالایی به اتصال به گیرنده نوع I دارد که این اتصال موجب دیمرشدن و درنهایت فسفریلاسیون آن می‌شود. فسفریلاسیون گیرنده نوع I موجب فسفریلاسیون پایین دستی Smad می‌شود (معمولاً Smad نوع 1، 5 و 8) که با Smad نوع 4 ارتباط دارد و به هسته منتقل می‌شود. کمپلکس تشکیل‌شده (که اینک در هسته قرار دارد) به عناصر پاسخ‌دهی پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان متصل می‌شود و رونویسی از ژن هدف پایین‌دستی را القا می‌کند. C: اخیراً گیرنده نوع III کشف شده است که می‌تواند با گیرنده‌های نوع II رقابت کند و کمپلکسی را با گیرنده‌های نوع I تشکیل دهد. این ارتباط به آندوسیتوز کمپلکس تشکیل‌شده منجر می‌شود که مسیر سیگنال‌دهی BMPs را تشدید می‌کند. D-F: اگرچه پیام‌رسانی مسیر متعارف به ظاهر ساده به نظر می‌آید، بااین‌حال می‌تواند اثرات متعددی را در سلول‌های آندوتلیال به دنبال داشته باشد. در این شکل اثرات D) BMP-2، E) BMP-4 و F) BMP-9 در ارتباط به گیرنده‌های نوع II نشان داده شده است. هر لیگاند می‌تواند فقط از طریق Smad1 یا آبشاری داخل سلولی سیگنال ایجاد کند. یک لیگاند همچنین می‌تواند از طریق آبشار سیگنال داخل سلولی فعال‌شده اثرات متضادی را در رفتار یکنواخت داشته باشد[12].

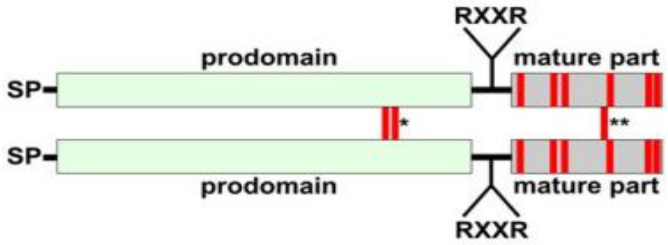
مکانیسم بیوسنتز BMPs

همان‌گونه که گفته شد، خانواده BMPs یکی از چهار زیرخانواده در ابرخانواده بزرگ TGF-β است که همانند اعضای دیگر این ابرخانواده به شکل غیرفعال تولید، ترشح و در ماتریکس خارج سلولی ذخیره می‌شود. این ابرخانواده به‌صورت یک پری پروپروتئین بزرگ دیمری سنتز شده است که با پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند. هر زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک توالی سیگنال هیدروفوب در انتهای N، یک توالی بلند کمتر حفاظت شده با نام پرودومین یا (Latency Associated Peptide)

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

LAP و یک دومین بالغ (mature domain) با انتهای C شدیداً حفاظت‌شده دارد (شکل2)[2].



شکل 2. پری پروپروتئین ابرخانواده TGF-β. هر پلی‌پپتید این پیش‌ساز از انتهای N دومین‌های سیگنال، پرودومین و دومین بالغ را شامل می‌شود [13].

در هنگام گذر این پری پروپروتئین از شبکه آندوپلاسمی زبر توالی سیگنال حذف می‌شود. برش بعدی توسط خانواده کانورتازهای اندوپروتئاز بعد از دایمریزاسیون در وزیکول ترشحی یا ماتریکس خارج سلولی رخ می‌دهد و پلی‌پپتید را به دو بخش انتهای C پروتئین بالغ و انتهای N باقی‌مانده یا LAP برش می‌زند. بعد از برش، پروتئین بالغ و LAP متصل به هم باقی می‌مانند تا کمپلکس کوچک غیرفعال Small Latent Complex (SLC)تشکیل شود. دومین LAP اپی‌توپ میان‌کنش پروتئین با گیرنده خود را می‌پوشاند و پروتئین را در شکل غیرفعال قرار می‌دهد. این کمپلکس می‌تواند به‌صورت کووالان به پروتئین غیرفعال متصل به TGF-β Latent TGF-β Binding Protein (LTBP) متصل شود و کمپلکس غیرفعال بزرگ‌تری Large Complex (LLC) Latent را ایجاد کند. بعد از ترشح، LLC از طریق دومین انتهای N در LTBP و توسط ترانس گلوتامیناز به ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شود.

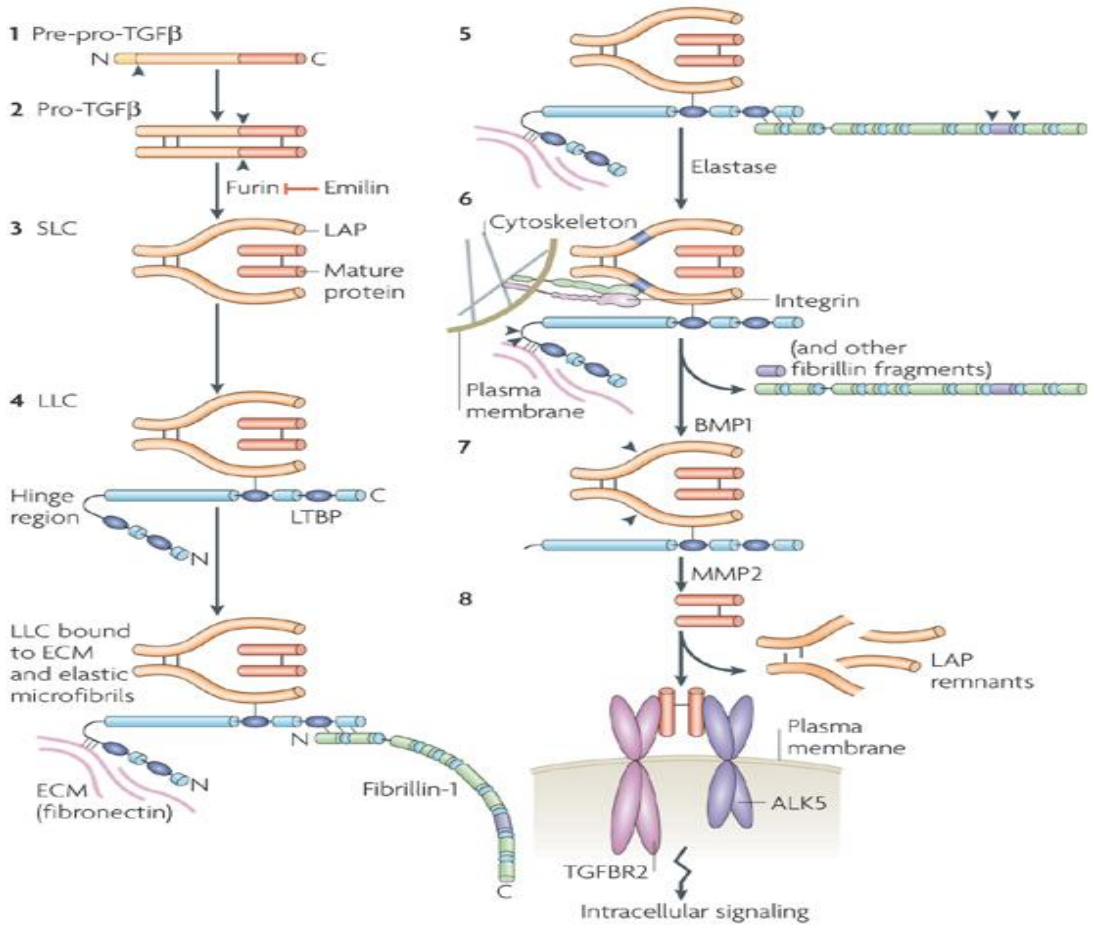
برای فعال‌شدن کمپلکس LLC باید این کمپلکس از ماتریکس خارج سلولی و میکروفیبریل‌ها جدا شود. این آزادسازی با جداشدن LTBP از فیبریلین توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک ضد التهاب مثل الاستاز شروع می‌شود.

تجزیه میکروفیبریل‌ها باعث جداشدن LTBP از فیبریلین و در ادامه باعث آزادسازی LLC ازمیکروفیبریل‌ها و فعال سازی موضعی می‌شود. آنزیم‌های دیگری مثل کیماز سلول‌های ماست و ترومبین و پلاسمین همچنین برش 1 LTBP در ناحیه حساس توسط آنزیم ماتریکس متالوپروتئاز (MMP2) باعث رهاسازی LLC از ماتریکس خارج سلولی می‌شود.

به‌منظور اتصال به گیرنده سلولی مجاور خود باید پپتید بالغ از LAP جدا شود. مکانیزم فعال‌شدن TGF-β به نوع سلول و محیط زمینه‌ای آن بستگی دارد، اما تمام مکانیزم‌های فعال‌سازی، مستقیماً LAP را نشانه می‌گیرند. شرایط فیزیکی مانند دما یا pH بسیار بالا باعث غیرطبیعی‌شدن LAP می‌شود. اتصال ترومبوسپوندین ترشحی چندکاربردی (THBS1) به LAP باعث ایجاد اختلال در میان‌کنش‌های غیر کووالان بین LAP و TGF-β بالغ می‌شود. فعال‌سازی همچنین می‌تواند به‌واسطه پروتئازهایی صورت بگیرد که LAP را برش می‌زند و TGF-β فعال را آزاد می‌کند. مکانیزم فعال‌سازی دیگر، اتصال اینتگرین αvβ6 و αvβ8 به توالی RGD در LAP است که به تغییر کنفورماسیونی و آزادسازی TGF-β منجر شود [9] (شکل 3).

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

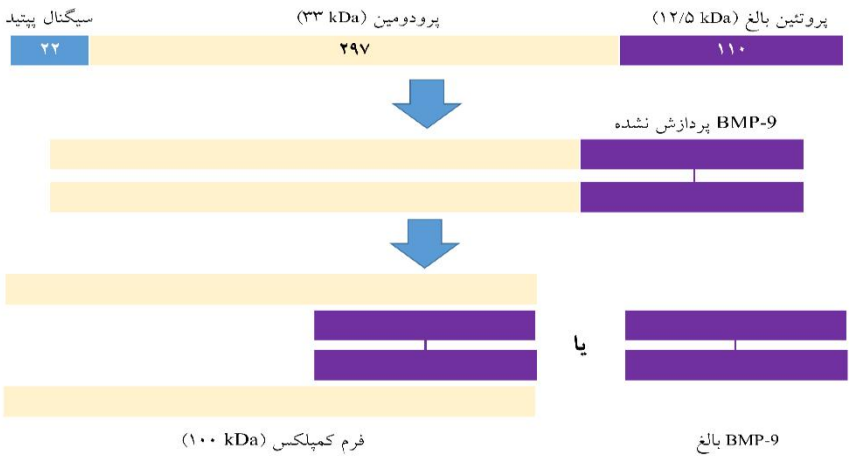


شکل 3. بیوستز، ترشح، فعال‌کردن و اتصال به گیرنده در ابرخانواده TGF-β. 1. جداسازی توالی سیگنال، 2. برش بین پرودومین و دومین بالغ، 3. تشکیل کمپلکس کوچک غیرفعال،4. تشکیل کمپلکس غیر فعال بزرگ و اتصال به LTBP و ماتریکس خارج سلولی، 5. تجزیه فیبریلین1 6. هدف‌گیری به سطح سلول هدف، 7.جداسازی LAP از دومین بالغ، 8. اتصال به گیرنده [14].

فاکتورهای BMPs توسط سلول‌های استئوپروژنیتور، استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها و پلاکت‌ها ساخته می‌شوند. این پروتئین‌ها در سیتوپلاسم این سلول‌ها ساخته می‌شوند [1]. شروع سنتز BMPs با ساخت مونومرهایی با حدود 120 آمینواسید آغاز می‌شود. هر مونومر به‌وسیله منطقه‌ای با هفت سیستئین مشخص می‌شود که مرکز سیستئینی را در هسته پروتئین ایجاد می‌کنند. مونومرها در ابتدا به شکل پیش‌ساز سنتز می‌شوند و در ادامه از انتهای کربوکسیل با فعالیت پروتئولیتیکی برش می‌خورند. فاکتورهای BMPs در شکل بالغ و فعال با ایجاد پیوندهای دی سولفیدی میان دو مونومر همولوگ یا هترولوگ پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان ساخته می‌شوند. در ادامه دیمرها به فضای خارج سلولی رها می‌شوند که در این محل با گیرنده‌های خود روی سلول‌های مختلف ارتباط برقرار می‌کنند. اتصال BMP به گیرنده خود از انتهای کربوکسیل پروتئین صورت می‌گیرد [15]. شکل 4 مراحل تشکیل پروتئین بالغ BMP-9 را به‌عنوان نماینده‌ای از پروتئین‌های BMP نشان می‌دهد. پروتئین پیش‌ساز BMP-9 429 آمینواسید دارد؛ درحالی‌که پپتید بالغ تشکیل‌شده درنهایت 110 آمینو اسید دارد [9].

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]



شکل 4. سنتز پروتئین فعال BMP-9 از پروتئین پردازش‌نشده. قسمت بنفش پروتئین بالغ را نشان می‌دهد که از 110 آمینواسید تشکیل شده است [9].

عملکرد زیستی BMPs

پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان، پروتئین‌هایی با عملکردهای متنوع هستند. ازجمله عملکردهای مهم این پروتئین‌ها القای ساخت غضروف و استخوان است. ماتریکس استخوان طیفی گسترده از اجزای پروتئینی ازجمله عوامل تمایز و رشد استخوانی را شامل می‌شود. بااین‌حال، مقدار این پروتئین‌ها در این استخوان بسیار کم است. پیشرفت روش‌های بیوشیمیایی و مهندسی ژنتیک به خالص‌کردن و کلون‌کردن ژن‌های مربوط به فاکتورهای مسئول القای ساخت استئوبلاست در استخوان در میزبان-های پروکاریوتی و یوکاریوتی منجر شده است. هریک از انواع مختلف این گروه پروتئین‌ها فعالیت‌های مشخصی دارند که برای تعیین وظایف پروتئین‌ها، هرکدام از آنها جداگانه کلون و در محیط طبیعی بررسی می‌شوند. با آنالیز این کلون‌ها مشخص شد که عصاره القاکننده ساخت استخوان گروهی از پروتئین‌ها با نام پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان را شامل می‌شود. مقدار تولید این پروتئین‌ها در استخوان حدود 3-1 نانو گرم بر کیلوگرم استخوان است.

همچنین، فاکتورهای BMPs نقش‌های متعددی در فرایندهایی غیر از تشکیل استخوان دارند. در رویانزایی القای عصبی اولین مرحله در تعیین سرنوشت سلول‌های اکتودرمی است. در مهره‌داران BMPs به‌عنوان سیگنالی برای القای اپیدرمی عمل می‌کنند. فاکتور BMP-2 تبدیل سلول‌های ستیغ عصبی به انواع سلول‌های عصبی را هدایت می‌کند، درحالی‌که BMP-4 و BMP-7 به‌طور اختصاصی فنوتیپ سمپاتیک و آدرژنیک را ایجاد می‌کنند. همچنین، BMPs با مهار فرایند میوژنز مراحل نمو را هدایت می‌کند. در جوانه اندامی، میانکنش BMP-2 با فاکتور رشد فیبروبلاست 4 و پروتئین سونیک هج هاگ از گسترده‌شدن جوانه اندامی جلوگیری می‌کند و موجب القای تشکیل کندروسیت‌ها و پیش‌سازهای استئوبلاست می‌شود. وظایف فیزیولوژیک BMPs و گیرنده‌های آنها در ساخت استخوان بررسی شده است. تزریق BMP-2 به‌صورت موضعی در سطح سر موش، تشکیل استخوان پریوستئال بدون فاز تشکیل غضروف را القا می‌کند [16]. در میان این پروتئین‌ها BMP-2 تأییدیه FDA را برای استفاده در شکستگی‌های باز استخوان‌های بلند دریافت کرده است [17].

همان‌طورکه گفته شد BMPs نقش‌های متعددی در ساخت استخوان درون غضروفی دارد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که انتقال سیگنال پروتئین‌های مورفوژنتیک

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

استخوان موجب بهبود تمایز و تکثیر کندروسیت‌ها می‌شود [18]، [19]، [20].

فاکتورهای BMP-2 و BMP-4 موجب افزایش سولفات در پروتئوگلیکان‌ها، افزایش سنتز کلاژن نوع II و افزایش بیان پروتئین‌های اصلی مورد نیاز برای ساخت غضروف می‌شوند. همچنین، فاکتورهای BMPs با افزایش فعالیت آلکالین فسفاتازی موجب می‌شوند تمایز سلول‌های فنوتیپی استئوبلاست افزایش یابد [21].

اکلند در سال 1985 با به‌کارگیری BMP همراه با استخوان اتوژن در پیوند استخوان، افزایش احتمال موفقیت پیوند استخوان را نشان داد. درحالی‌که کمبود BMP موجب تأخیر در فرایند ترمیم شکستگی استخوان می‌شود. جدول 3 گروه‌های مختلف BMPs، محل تولید آنها در بدن انسان، موقعیت کروموزومی و عملکرد آنها را نشان می‌دهد.

جدول 3. گروه‌های مختلف پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان و جایگاه و عملکرد آنها [1] ، [22]

BMP	محل تولید در بدن انسان	موقعیت کروموزومی	عملکرد در بدن
BMP-1	تیموس، مغز استخوان، طحال، مغز، نخاع، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	8p21.3	متالوپروتئازی که قسمت COOH پروپپتیدهای پروکلاژن‌های I، II و III را برش می‌دهد القای تشکیل غضروف برش پروتئین‌های طنابی BMP
BMP-2	طحال، کلیه، ریه و پانکراس	20p12	ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی، تشکیل عضله قلب، آپوپتوز، تمایز استئوبلاست
BMP-3	تیموس، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، پانکراس و پروستات	4q21.21	تنظیم‌کننده منفی شکل‌دهی استخوان
BMP-3b	مغز استخوان، نخاع، ماهیچه اسکلتی، پانکراس و پروستات	10q11.22	تنظیم تمایز سلولی شکل‌دهی به ساختار اسکلتی
BMP-4	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	14q22–q23	ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی تشکیل کلیه مورفوژنز استخوان، دندان و غضروف رشد اندام
BMP-5	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	6p12.1	مورفوژنز استخوان و غضروف اتصال بافت‌های نرم بزرگ‌شدن غضروف
BMP-6	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	6p24–p23	شکل‌دهی استخوان توسعه سیستم عصبی تمایز استئوبلاست
BMP-7	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	20q13	ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی و غضروف تشکیل چشم و کلیه توسعه سیستم عصبی
BMP-8a	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	1p34.3	مورفوژنز استخوان اسپرماتوژنز

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

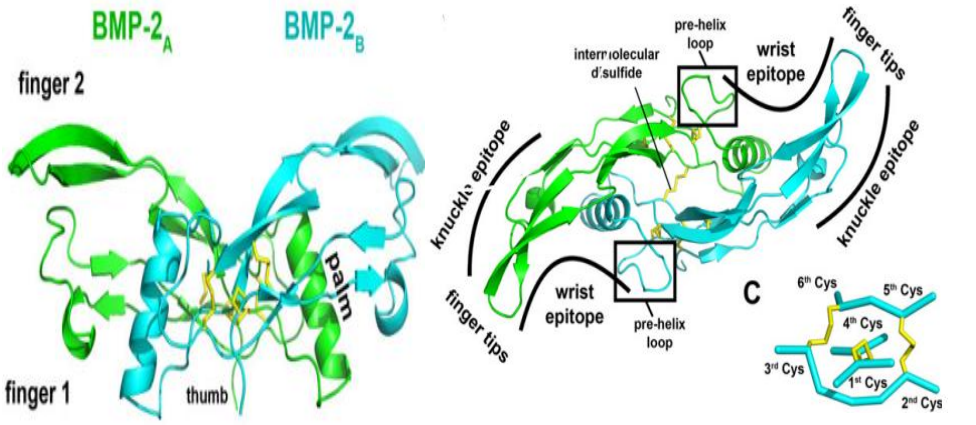
BMP-8b	نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد و پانکراس	1p35–p32	اسپرماتوژنز
BMP-9	کبد	10q11.22	مورفوژنز استخوان توسعه نورون‌های کلینرژیک ضد رگ زایی
BMP-10	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	2p13.3	شکل‌دهی قلب تشکیل دنتین، بافت‌های عصبی و مزودرمال
BMP-11	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز و پانکراس	12q13.2	ایجاد رباط و تاندون توسعه نورون‌های حسی
BMP-12	شناسایی‌نشده	2p24.1	شکل‌گیری طبیعی استخوان‌ها و مفاصل، شکل‌دهی ساختارهای اسکلتی، تشکیل غضروف
BMP-13	شناسایی‌نشده	8q22.1	ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی و غضروف
BMP-14	مغز استخوان، قلب، کلیه و کبد	20q11.2	ایجاد فولیکول، اووسیت و رگزایی
BMP-15	در بدن انسان تولید نمی‌شود	Xp11.2	ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی
BMP-16	شناسایی‌نشده	شناسایی‌نشده	ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی
BMP-17	شناسایی‌نشده	شناسایی‌نشده	شناسایی‌نشده
BMP-18	شناسایی‌نشده	شناسایی‌نشده	شناسایی‌نشده

پروتئین مورفوژنتیک استخوان-2 (BMP-2)

پروتئین BMP2 نماینده مسلم خانواده BMPs است. در ابتدا، این پروتئین به‌صورت پیش‌ساز 396 آمینواسیدی است که با جداشدن سیگنال پپتید و پرودومین از این پلی پپتید اولیه یک پلی پپتید 114 آمینواسیدی به‌دست می‌آید. در ادامه دو پروتئین شبیه به هم، با پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند و همودیمری با 228 آمینواسید را ایجاد می‌کنند. این پروتئین به‌عنوان پروتئین بالغ و فعال BMP-2 شناخته می‌شود. پروتئین BMP-2 اولین‌بار توسط Urist در سال 1965 از استخوان جدا و شناسایی شد. مطالعات کریستالوگرافی نشان می‌دهد که در ساختار BMP-2 دو جفت متقارن اپیتوپ نزدیک به هم وجود دارد: اپیتوپ مچ (wrist) با تمایل به گیرنده نوع I و رزیدوهایی از هر دو مونومر و اپیتوپ ناکل (knuckle)، که فقط رزیدوهای یک مونومر را شامل می‌شود و تمایل کمی به گیرنده نوع II دارد. نمایش شماتیک روبانی BMP-2 در حالت دایمر، ساختاری شبیه پروانه دارد؛ به این صورت که صفحات β انگشت 1و 2، هلیکس و سطح تماس دایمر کف دست و انتهای N شست را تشکیل می‌دهد. همچنین سطح محدب انگشتان اپی‌توپ ناکل و سطح مقعر انگشتان و کف دست اپی‌توپ مچ را تشکیل می‌دهد [13]. (شکل 5)

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]



شکل5. نمایش شماتیک روبانی BMP-2. این شکل نشان می‌دهد که BMP-2 ساختاری شبیه پروانه دارد [13].

مطالعه‌ای در سال 2015 نشان داد که افزودن BMP-2 به محیط کشت، موجب می‌شود سلول‌های بنیادی اسکلتی موش القا و گسترش یابند. تحویل دوباره BMP-2 موجب القای تشکیل دوبارهٔ سلول‌های بنیادی اسکلتی موش و استخوان در موقعیت‌های خارج سلولی می‌شود. همچنین، وجود هم‌زمان BMP-2 و sVEGFR1 موجب تشکیل دوباره غضروف در محل‌های فوق اسکلت می‌شود [23].

در حال حاضر BMP-2 تنها فاکتور رشد تأییدشده سازمان غذا و دارو (FDA) است که به‌عنوان جایگزینی برای پیوند استخوان استفاده می‌شود. بااین‌حال، استفاده از این پروتئین عوارض جانبی را به دنبال داشته است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد BMP-2 موجب تمایز و تکثیر سلول‌های بنیادی اسکلتی می‌شود. بنابراین، این پروتئین پتانسیل بالایی برای استفاده در تولید مجدد غضروف و استخوان دارد [24]. پیوند استخوان اتولوگ اولین خط درمانی در ساخت استخوان به‌صورت مرسوم است. بااین‌حال، این روش خطرات زیادی نیز دارد. این نوع پیوند استخوان در بیماران مبتلا به شکستگی استخوانی بیش از 90% موفقیت داشته است، اما به استفاده از روش‌های جدید جراحی نیز نیاز دارد؛ چراکه علاوه‌بر هزینه‌های بالا، حدود 8% بیماران عفونت، درد، آسیب‌های عصبی و خون‌ریزی را تجربه می‌کنند و این امر افزایش طول درمان بیمار را به دنبال دارد. رویکردهای درمانی نوین جایگزین می‌تواند مهندسی بافت (tissue engineering) و پزشکی ترمیمی (Reparative medicine) باشد. این دو زمینه‌های پژوهشی توانمندی هستند که هدفشان تولید جایگزین‌های ترمیمی برای انتقال بافت است. مهندسی بافت استخوان در چندین دهه اخیر جایگزینی مناسب برای پیوند استخوان اتولوگ بوده است. کاربردی‌ترین روش در این زمینه تاکنون استفاده از BMP-2 به‌عنوان فاکتور القاکننده استخوان (osteoinductive) روی داربست‌های زیستی مختلف بوده است[25].

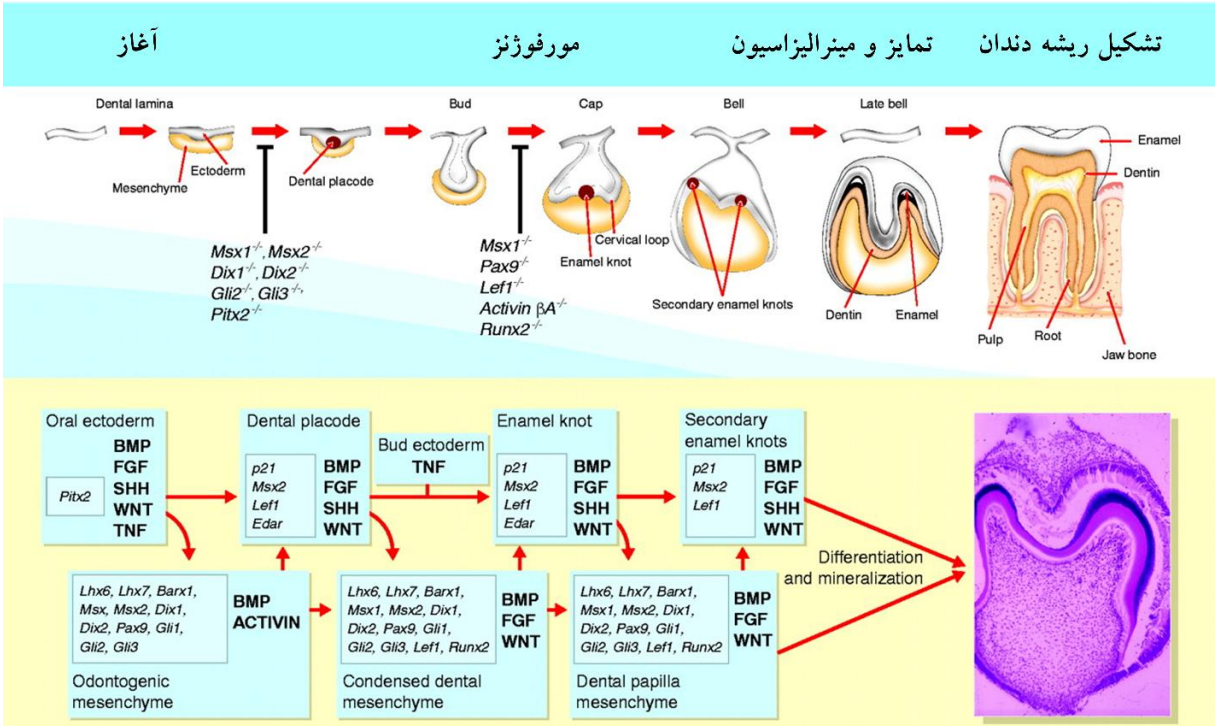
مطالعات پیشین نشان داده‌اند که BMP-2 علاوه‌بر تشکیل استخوان می‌تواند موجب مهار تشکیل تومور شود. مطالعه وانگ و همکارانش در سال 2015 نشان داد که BMP-2 اثر مهاری بسیاری بر سلول‌های بنیادی سرطانی استخوان و رده‌های سلولی کلیه موش در غلظت 300 نانوگرم بر میلی‌لیتر دارد [26]. مطالعه دیگر نشان داده است که استفاده از این پروتئین در 57 کودک بیمار ایجاد هیچ‌گونه متاستاز و بدخیمی در تومور را نشان نمی‌دهد [27]. استفاده از پروتئین rhBMP-2 در درمان عوارض غیرطبیعی ناشی از برداشت تومور نیز موفقیت‌آمیز بوده است. همچنین، در تشکیل و نگهداری از ساختارهای

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

دندانی BMP-2 نقش مهمی بازی می‌کند. ازاین‌رو، می‌تواند در درمان ضایعات دهانی و دندانی استفاده شود.

شکل 6 مراحل تشکیل دندان و نقش فاکتورهای مختلف را در تشکیل آن نشان می‌دهد.



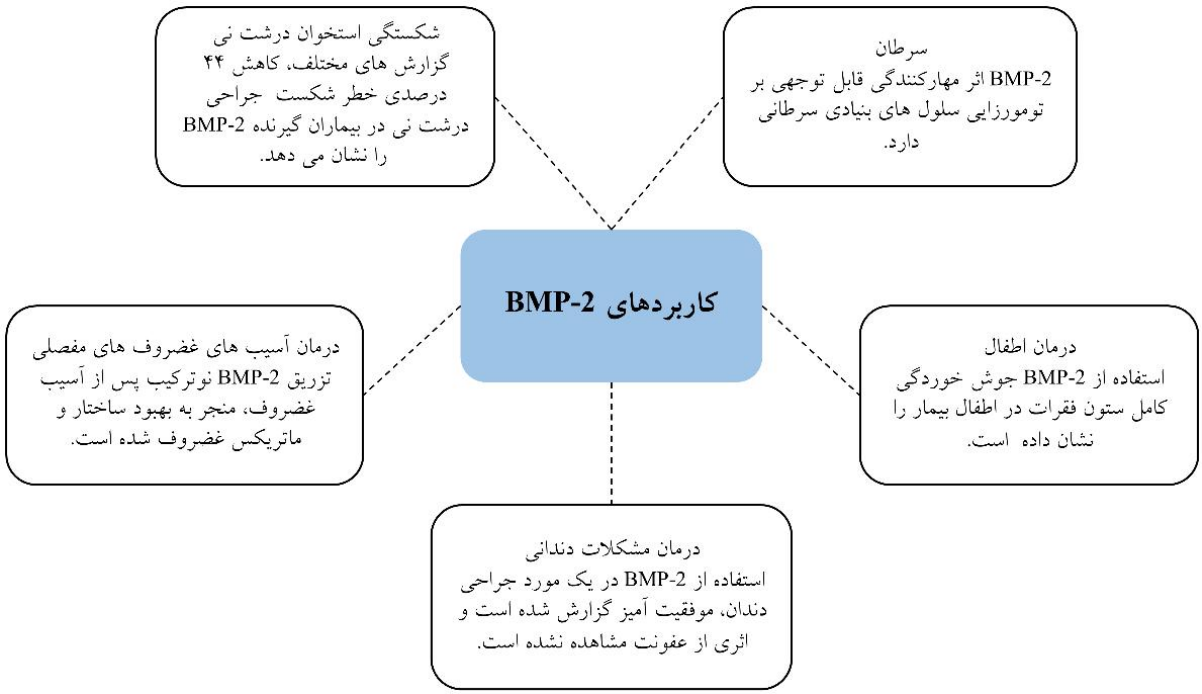
شکل 6. مراحل و فاکتورهای دخیل در تشکیل دندان. در مرحله آغاز تشکیل دندان، اکتودرم (قسمت سفید رنگ) ضخیم می‌شود و در قسمت زیرین جوانه عصبی مزانشیمی (زرد رنگ) را تشکیل می‌دهد. برخی از مولکول‌های BMP در مراکز سیگنال‌دهی (قرمز رنگ) دندان قرار دارند. اولین سیگنال ایجادشده از مراکز سیگنال‌دهی موجب القای تشکیل مزانشیم ادونتوژن از اپیتلیوم توسط BMPs و FGFs می‌شود. فاکتورهای BMPs و FGFs بیان تعدادی از فاکتورهای رونویسی مزانشیمی را القا می‌کنند که برای ادامه فرایند تشکیل دندان ضروری هستند. سلول‌های مینای دندان مولکول‌های سیگنال متعددی را جهت نگهداری از خود و همچنین شکل‌دهی به اپیتلیوم بیان می‌کنند که BMP-2 یکی از این مولکول‌ها است [28].

در دندان‌پزشکی گاهی هنگام کاشت دندان استخوان کافی وجود ندارد. به‌این‌منظور برای افزایش استخوان (bone augmentation) یا پرکردن سینوس (sinus lift) در فک بالایی همراه یک پرکننده، یک فاکتور الفاکننده استخوان‌زایی مانند BMP-2 نیز استفاده می‌شود [29].

التهاب لثه از بیماری‌های دهان و دندان است که با BMP-2 درمان می‌شود. التهاب لثه نوعی بیماری ناشی از پلاک باکتریایی است که بر بافت لثه اثر می‌گذارد و درنهایت موجب می‌شود دندان‌های آسیب‌دیده از بین بروند. درمان مورد نظر برای این بیماری حذف پلاک باکتریایی است که در صورت مؤثربودن موجب کاهش التهاب در ناحیه آسیب‌دیده می‌شود. بااین‌حال، بافت آسیب‌دیده بازیابی نمی‌شود [30]. شکل 7 خلاصه‌ای از کاربردهای BMP-2 را در زمینه بالینی نشان می‌دهد.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]



شکل 7. خلاصه‌ای از کاربردهای BMP-2 در حوزه‌های بالینی مختلف. فاکتور BMP-2 در ترمیم استخوان، ترمیم ضایعات دندانی، ترمیم آسیب‌های غضروفی و مهار تومور تأثیر مثبت دارد [31].

پپتیدهای مشتق از BMP-2 و عملکرد آنها

تاکنون درباره کاربرد مولکول کامل BMP-2 در in vitro، in vivo و موارد بالینی آن بحث شد. پپتیدهای مشتق از BMP-2 هم در پژوهش‌های بسیاری بررسی و ارزیابی شده‌اند. در سال 2000 گروهی از دانشمندان تعدادی موتیف مشتق از BMP-2 را ثبت کردند که توانایی القای فعالیت استخوان‌زایی داشتند. یکی از این موتیف‌ها توالی KIPKASSVPTELSAISTLYL است. در سال 2003 موتیف KIPKASSVPTELSAISTLYL را سایتو و همکارانش ارزیابی کردند. این موتیف به گیرنده نوع یک و دو BMP-2 متصل می‌شود، آنها را گردآوری می‌کند و فعالیت آلکالن‌فسفاتاز و بیان mRNA استئوکلسین را در رده سلولی C3H10T1/2 افزایش می‌دهد [32]. در سال 2010 لی و همکارانش تأثیر این موتیف را در القای استخوان‌زایی در موجود زنده اثبات کردند [33]. در سال 2011، تانگ و همکارانش ثابت کردند که S[PO4]KIPKASSVPTELSAISTLYLDDD بارگذاری‌شده بر سطح یک هیدوژل علاوه‌بر حفظ فعالیت‌های استخوان‌زایی موتیف، باعث آزادکردن آهسته موتیف از هیدروژل می‌شود [34]. پپتیدهای مشتق از BMP2 همراه داربست‌های مختلف در القای استخوان‌زایی محور پژوهش‌های مختلف قرار گرفت (جدول 4).

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

جدول 4. پیشینه پژوهشی پپتیدهای مشتق از اپیتوپ ناکل BMP-2

تاریخ	نتیجه پژوهش	منبع
2000	پیوند حامل آلژینات متصل به پپتید حاصل رزیدوهای 87-72 اپیتوپ ناکل BMP-2 به عضله موش سبب القای اکتوپیک تشکیل استخوان می‌شود.	[35]
2003	حامل آلژینات متصل به پپتید حاصل رزیدوهای 92-73 اپیتوپ ناکل BMP-2 مانع اتصال rh-BMP-2 به گیرنده نوع I و II و باعث افزایش فعالیت آلکالن فسفاتاز در رده C3H10T1/2 می‌شود.	[32]
2007	با افزودن دم پلی‌آسپارتیک‌اسید و شروع با سرین فسفریله گردهمایی پپتید مشتق از رزیدوهای 92-73 تسهیل شد، اما همچنان خاصیت استخوان‌زایی و تشکیل اکتوپیک استخوان را دارد. همچنین به‌دلیل محتوای آسپارتات و سرین فسفریله و ایجاد محیط اسیدی، معدنی‌سازی استخوان طبیعی تقویت و ذخیره کلسیم فسفات موضعی را تسریع می‌کند.	[36]
2010	پیوند حامل کلاژن نوع I از دم رات بارگذاری‌شده با توالی پپتید تغییریافته رزیدوهای 92-73 اپیتوپ ناکل BMP-2 به ماهیچه موش کلاژن را به‌عنوان یک حامل مناسب برای ساخت استخوان تازه و ترکیب این دو را گرافت مناسب برای مهندسی بافت معرفی کرد.	[33]
2011	پپتید مشتق از رزیدوهای 92-73 اپیتوپ ناکل BMP-2 تمایل بالایی برای اتصال به گیرنده ویژه خود دارد و تمایز استئوبلاست‌ها را تقویت می‌کند و مدت زمان اولیه یکپارچگی استخوان و احتمال موفقیت بیوایمپلنت در افراد با تراکم کم استخوان را افزایش می‌دهند.	[37] [38] [39]
2016	تشدید فعالیت استخوان‌سازی در کامپوزیتی متشکل از نانو هیدروکسی آپاتیت-کلاژن، بارگذاری‌شده با پپتید مشتق از رزیدوهای 48-33 اپیتوپ ناکل BMP-2.	[40]

نیمه عمر و هزینه‌های درمانی با BMP-2

استفاده از ترکیبات دارویی با انحلال‌پذیری بالا در محیط داخلی بدن مشخص می‌کند که این مواد نیمه عمر پایینی را در بدن دارند. مطالعات نشان داده‌اند که علت این فعالیت کم را می‌توان به تجزیه پروتئولیتیک و انتشار سریع این ترکیبات در آب نسبت داد. بررسی‌ها نشان داده است که BMP-2 نیمه عمری در حدود 7 تا 16 دقیقه در بدن موجودات زنده دارد و فعالیت این پروتئین بسیار کمتر از مقدار پیش‌بینی‌شده برای آن در القای ساخت استخوان است. بنابراین، دستیابی به پروتئین‌هایی با این فعالیت که نیمه عمر بالاتری داشته باشند، بسیار اهمیت دارد. ازاین‌رو، دانشمندان تلاش می‌کنند، rhBMP-2 بسازند که ساختار شیمیایی آن با حفظ عملکرد تغییر کند تا پایداری آن افزایش یابد[41].

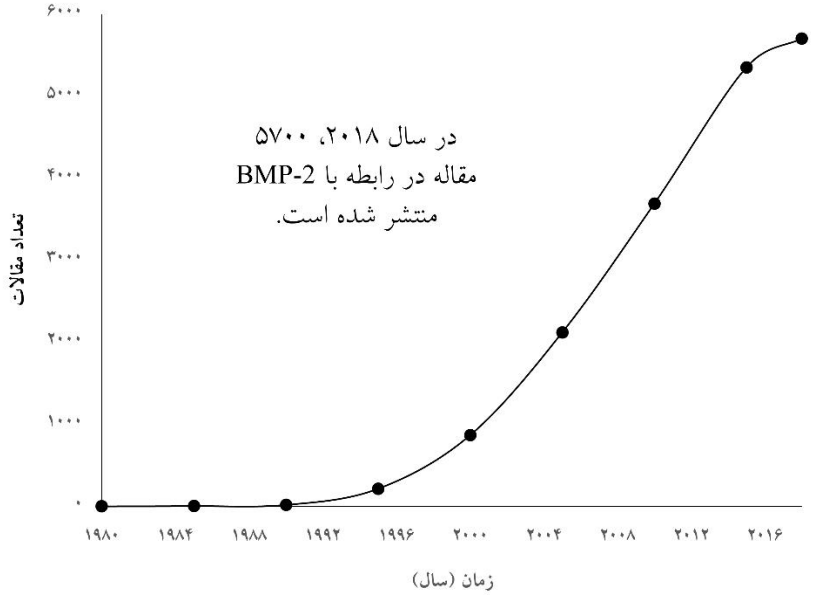
هزینه‌های درمانی با استفاده از BMP-2 بسیار کمتر از درمان‌های معمول است. تجزیه و تحلیل اقتصادی مطالعه‌ای در سال 2008 درباره استفاده از rhBMP-2 برای درمان شکستگی‌ها نشان داد که rhBMP-2 می‌تواند موجب کاهش و صرفه‌جویی 3570 دلاری در هزینه‌های درمانی شود. این کاهش هزینه به‌دلیل نیازنداشتن به هزینه‌های درمان عفونت‌ها و موارد درمانی جانبی دیگر است[42]. در مطالعه دیگری در سال 2012 نشان داده شده است که به ازای هر بیمار، 5697-3183 دلار هزینه‌های درمانی کاهش یافته که علت آن کاهش در طول مدت درمان و درنتیجه کاهش هزینه‌ها است [43]. تولید rhBMP-2 در باکتری Escherichia coli (EBMP-2) در مقادیر بالا یکی از دلایل پایین‌بودن هزینه‌های درمانی با استفاده از این پروتئین است.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

مطالعات انجام‌شده روی BMP-2

بررسی‌ها نشان می‌دهد که مطالعات و مقاله‌های منتشرشده درباره پروتئین BMP-2 از سال 1965 (سال کشف این پروتئین) تا سال 2018 افزایش بسیاری داشته است (شکل 8). مطالعات اولیه بیشتر درباره تعیین عملکرد و فعالیت‌های این ترکیب بوده است. بااین‌حال، افزایش دانش عمومی درباره اهمیت این پروتئین مطالعات را به سمت افزایش پایداری و تولید آن در میزبان‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی در مقدار بالاتر و همچنین بهبود سیستم‌های دارورسانی این پروتئین برده است.



شکل 8. تعداد مقالات چاپ‌شده درباره BMP-2. رشد صعودی مقالات چاپ‌شده اهمیت و گستردگی زمینه پژوهش این پروتئین را نشان می‌دهد.

با توجه به اهمیت این پروتئین و تعداد روزافزودن مقاله‌های به چاپ رسیده دراین‌باره می‌توان نتیجه گرفت که در آینده این پروتئین کاربردهای بیشتری در حوزه پزشکی خواهد داشت. در سال‌های اخیر بیشتر به طراحی سیستم‌های دارورسانی برای انتقال این ترکیب به قسمت‌های خاص بدن و همچنین افزایش پایداری این پروتئین در بدن توجه شده است. جدول 5 مطالعات اخیر انجام‌شده و اهداف هر یک از آن‌ها را درباره BMP-2 نشان می‌دهد.

جدول 5. برخی از مطالعات انجام‌شده درباره BMP-2

	سال	مطالعه انجام شده	منبع
1	2018	چاپ سلولی سه بعدی با استفاده از BMP-2 همراه سولفات آلژینات به‌منظور استخوان‌سازی در بافت استخوان.	[44]
2	2011	کاربرد موضعی BMP-2 برای درمان تأخیری در مدل جانوری.	[45]
3	2012	استفاده از BMP-2 موجب افزایش تولید کلاژن نوع I شده و اثری در میزان بیان کلاژن نوع II و III ندارد.	[46]
4	2012	استفاده از نانوژل‌های پولولان پوشش دهی شده با گروه‌های کلستریل و آکریلوئیل برای طراحی سیستم دارورسانی با محتوای BMP-2.	[47]
5	2018	استفاده از ذرات میکرونی آلژیناتی به‌منظور حمل BMP-2 برای ترمیم و ساخت استخوان.	[48]
6	2019	استفاده از قطعات نانوفیبری دمینرالیزه برای اتصال به BMP-2 برای ترمیم و ساخت پروتئین.	[49]
7	2016	بازسازی عاج دندان با استفاده از میکروسفرهای نافیبری با قابلیت تزریق و تحریک ترمیم از طریق رهاسازی کنترل‌شده BMP-2.	[26]

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

نتیجه‌گیری

پروتئین‌های BMPs فاکتورهای رشد حیاتی هستند که به بیش از 20 گروه تقسیم می‌شوند و با رهایی از اندام‌های مختلف فرآیندهای سلولی مانند مهاجرت و فرآیندهای تکوینی از قبیل تشکیل اسکلت، خون‌سازی، ساخت سلول‌های عصبی، گاسترولاسیون و اختصاصیت محوری را هدایت می‌کنند[50]. آن‌ها به صورت دیمر سنتز و در ماتریکس خارج سلولی غیرفعالانه ذخیره می‌شوند تا در هنگام نیاز آزاد و فعال شوند. سیگنال‌دهی این پروتئین‌ها در دو مسیر متعارف و غیر متعارف انجام می‌شود. اگرچه BMPs در ابتدای دهه 1960 کشف شده‌اند و چندین دهه تحقیق و پژوهش روی آن‌ها انجام شده است، همچنان به مطالعات بیشتری در این‌باره نیاز است [6]. مقاله‌های متعددی مسیرهای مولکولی سیگنال‌دهی و اساس مولکولی عملکرد هر یک از این پروتئین‌ها را بررسی کرده‌اند. علاوه‌بر این تحقیقات بنیادین، پژوهش‌های بسیاری درباره کاربرد BMP-2 در حوزه بالینی و درمانی وجود دارد. همچنین، امکان استفاده از BMP-2به‌عنوان فاکتور القاکننده استخوان در جایگزین‌های استخوانی (bone substitute) به‌عنوان جایگزینی برای روش‌های مرسوم و متداول ارتوپدی و دندانپزشکی وجود دارد[51]. علاوه‌بر مولکول کامل BMP-2، پپتیدهای مشتق از آن به تنهایی یا همراه با داربست‌های زیستی مختلف می‌توانند استخوان‌زایی را القا کنند.

منابع

1. S. Cecchi, S. J. Bennet, and M. Arora, *Bone morphogenetic protein-7: Review of signalling and efficacy in fracture healing*, J. Orthop. Transl., vol. 4, pp. 28–34, 2016.

2. P. C. Bessa, M. Casal, and R. L. Reis, *Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts)*, J. Tissue Eng. Regen. Med., vol. 2, no. 1, pp. 1–13, 2008.

3. L. Grgurevic, M. Pecina, and S. Vukicevic, *Marshall R. Urist and the discovery of bone morphogenetic proteins*, Int. Orthop., vol. 41, no. 5, pp. 1065–1069, 2017.

4. N. Senn, *On the healing of aseptic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone*, Am. J. Med. Sci. 1827-1924, vol. 98, no. 3, p. 219, 1889.

5. G. Levander, *On the formation of new bone in bone transplantation*, Acta Chir Scand, vol. 74, pp. 425–426, 1934.

6. M. R. Urist, *Bone: formation by autoinduction*, Science, vol. 150, no. 3698, pp. 893–899, 1965.

7. D. L. Griffith, P. C. Keck, T. K. Sampath, D. C. Rueger, and W. D. Carlson, *Three-dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1: structural paradigm for the transforming growth factor beta superfamily*, Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 93, no. 2, pp. 878–883, 1996.

8. C. Scheufler, W. Sebald, and M. Hülsmeyer, *Crystal structure of human bone morphogenetic protein-2 at 2.7 \AA resolution*, J. Mol. Biol., vol. 287, no. 1, pp. 103–115, 1999.

9. T. Kirsch, J. Nickel, and W. Sebald, *BMP-2 antagonists emerge from alterations in the low-affinity binding epitope for receptor BMPR-II*, EMBO J., vol. 19, no. 13, pp. 3314–3324, 2000.

10. H. Senta et al., *Cell responses to bone morphogenetic proteins and peptides derived from them: Biomedical applications and limitations*, Cytokine Growth Factor Rev., vol. 20, no. 3, pp. 213–222, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.05.006.

11. K. Lavery, P. Swain, D. Falb, and M. H. Alaoui-Ismaili, *BMP-2/4 and BMP-6/7 differentially utilize cell surface receptors to induce osteoblastic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells*, J. Biol. Chem., vol. 283, no. 30, pp. 20948–20958, 2008.

12. L. A. Dyer, X. Pi, and C. Patterson, *The role of BMPs in endothelial cell function and dysfunction*, Trends Endocrinol. Metab., vol. 25, no. 9, pp. 472–480, 2014.

13. T. D. Mueller and J. Nickel, *Promiscuity and specificity in BMP receptor activation*, FEBS Lett., vol. 586, no. 14, pp. 1846–1859, 2012.

14. P. ten Dijke and H. M. Arthur, *Extracellular control of TGFβ signalling in vascular development*

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

and disease, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., vol. 8, no. 11, pp. 857–869, 2007.

15. G. A. Helm, T. D. Alden, J. P. Sheehan, and D. Kallmes, *Bone morphogenetic proteins and bone morphogenetic protein gene therapy in neurological surgery: a review*, Neurosurgery, vol. 46, no. 5, pp. 1213–1222, 2000.

16. D. I. Chen, M. Zhao, and G. R. Mundy, *Bone morphogenetic proteins*, Growth Factors, vol. 22, no. 4, pp. 233–241, 2004.

17. O. P. Gautschi, S. P. Frey, and R. Zellweger, *Bone morphogenetic proteins in clinical applications*, ANZ J. Surg., vol. 77, no. 8, pp. 626–631, 2007.

18. T. Kobayashi, K. M. Lyons, A. P. McMahon, and H. M. Kronenberg, *BMP signaling stimulates cellular differentiation at multiple steps during cartilage development*, Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 102, no. 50, pp. 18023–18027, 2005.

19. Y. Komatsu, V. Kaartinen, and Y. Mishina, *Cell cycle arrest in node cells governs ciliogenesis at the node to break left-right symmetry*, Development, vol. 138, no. 18, pp. 3915–3920, 2011.

20. E. Minina, C. Kreschel, M. C. Naski, D. M. Ornitz, and A. Vortkamp, *Interaction of FGF, Ihh/Pthlh, and BMP signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation*, Dev. Cell, vol. 3, no. 3, pp. 439–449, 2002.

21. J. M. Wozney, *The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction*, J. Periodontol., vol. 66, no. 6, pp. 506–510, 1995.

22. B. Bragdon, O. Moseychuk, S. Saldanha, D. King, J. Julian, and A. Nohe, *Bone morphogenetic proteins: a critical review*, Cell. Signal., vol. 23, no. 4, pp. 609–620, 2011.

23. C. K. Chan et al., *Identification and specification of the mouse skeletal stem cell*, Cell, vol. 160, no. 1–2, pp. 285–298, 2015.

24. M. Wu, G. Chen, and Y.-P. Li, *TGF-β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease*, Bone Res., vol. 4, no. 1, pp. 1–21, 2016.

25. N. Alonso, D. Y. S. Tanikawa, R. da S. Freitas, Lady Canan Jr, T. O. Ozawa, and D. L. Rocha, *Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using a resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients*, Tissue Eng. Part C Methods, vol. 16, no. 5, pp. 1183–1189, 2010.

26. W. Wang et al., *Dentin regeneration by stem cells of apical papilla on injectable nanofibrous microspheres and stimulated by controlled BMP-2 release*, Acta Biomater., vol. 36, pp. 63–72, 2016.

27. C. Sayama et al., *Routine use of recombinant human bone morphogenetic protein–2 in posterior fusions of the pediatric spine and incidence of cancer*, J. Neurosurg. Pediatr., vol. 16, no. 1, pp. 4–13, 2015.

28. I. Thesleff, *Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis*, J. Cell Sci., vol. 116, no. 9, pp. 1647–1648, 2003.

29. S. J. Froum, D. P. Tarnow, S. S. Wallace, Z. Jalbout, S. C. Cho, and M. D. Rohrer, *The use of a mineralized allograft for sinus augmentation: An interim histological case report from a prospective clinical study*, Compendium, vol. 26, no. 4, 2005.

30. K. P. Sasikumar, S. Elavarasu, and J. S. Gadagi, *The application of bone morphogenetic proteins to periodontal and peri-implant tissue regeneration: A literature review*, J. Pharm. Bioallied Sci., vol. 4, no. Suppl 2, p. S427, 2012.

31. B. Poon, T. Kha, S. Tran, and C. R. Dass, *Bone morphogenetic protein-2 and bone therapy: successes and pitfalls*, J. Pharm. Pharmacol., vol. 68, no. 2, pp. 139–147, 2016.

32. A. Saito, Y. Suzuki, S. Ogata, C. Ohtsuki, and M. Tanihara, *Activation of osteo-progenitor cells by a novel synthetic peptide derived from the bone morphogenetic protein-2 knuckle epitope*, Biochim. Biophys. Acta BBA-Proteins Proteomics, vol. 1651, no. 1, pp. 60–67, 2003.

33. J.-F. Li et al., *Bone formation in ectopic and osteogenic tissue induced by a novel BMP-2-related peptide combined with rat tail collagen*, Biotechnol. Bioprocess Eng., vol. 15, no. 5, pp. 725–732, 2010.

34. S. Tang et al., *Bone induction through controlled release of novel BMP-2-related peptide from PTMC11-F127-PTMC11 hydrogels*, Biomed. Mater., vol. 7, no. 1, p. 015008, 2012.

35. Y. Suzuki, M. Tanihara, K. Suzuki, A. Saitou, W. Sufan, and Y. Nishimura, *Alginate hydrogel linked with synthetic oligopeptide derived from BMP-2 allows ectopic osteoinduction in vivo*, J. Biomed. Mater. Res. Off. J. Soc. Biomater. Jpn. Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater. Korean Soc. Biomater., vol. 50, no. 3, pp. 405–409, 2000.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

36. Q. Yuan et al., *Bioinspired growth of hydroxyapatite nanocrystals on PLGA-(PEG-ASP) n scaffolds modified with oligopeptide derived from BMP-2*, in Key engineering materials, 2007, vol. 334, pp. 1261–1264.

37. E. J. Kang, T. G. Eom, and G. O. Choi, *Oligopeptide improving differentiation of osteoblasts*, Oct. 07, 2014

38. H. Senta, E. Bergeron, O. Drevelle, H. Park, and N. Faucheux, *Combination of synthetic peptides derived from bone morphogenetic proteins and biomaterials for medical applications*, Can. J. Chem. Eng., vol. 89, no. 2, pp. 227–239, 2011.

39. X. He, X. Yang, and E. Jabbari, *Combined effect of osteopontin and BMP-2 derived peptides grafted to an adhesive hydrogel on osteogenic and vasculogenic differentiation of marrow stromal cells*, Langmuir, vol. 28, no. 12, pp. 5387–5397, 2012.

40. X. Zhang et al., *In vitro and in vivo enhancement of osteogenic capacity in a synthetic BMP-2 derived peptide-coated mineralized collagen composite*, J. Tissue Eng. Regen. Med., vol. 10, no. 2, pp. 99–107, 2016.

41. D. D. S. Sleiman Razzouk and R. Sarkis, *BMP-2: biological challenges to its clinical use*, N. Y. State Dent. J., vol. 78, no. 5, p. 37, 2012.

42. N. Ghodadra and K. Singh, *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the treatment of bone fractures*, Biol. Targets Ther., vol. 2, no. 3, p. 345, 2008.

43. Y. Harada et al., *Effect of Escherichia coli-produced recombinant human bone morphogenetic protein 2 on the regeneration of canine segmental ulnar defects*, J. Bone Miner. Metab., vol. 30, no. 4, pp. 388–399, 2012.

44. J. Park, S. J. Lee, H. Lee, S. A. Park, and J. Y. Lee, *Three dimensional cell printing with sulfated alginate for improved bone morphogenetic protein-2 delivery and osteogenesis in bone tissue engineering*, Carbohydr. Polym., vol. 196, pp. 217–224, 2018.

45. B. Wildemann, K. Lange, C. Strobel, M. Fassbender, B. Willie, and G. Schmidmaier, *Local BMP-2 application can rescue the delayed osteotomy healing in a rat model*, Injury, vol. 42, no. 8, pp. 746–752, 2011.

46. S. Pauly et al., *BMP-2 and BMP-7 affect human rotator cuff tendon cells in vitro*, J. Shoulder Elbow Surg., vol. 21, no. 4, pp. 464–473, 2012.

47. M. Fujioka-Kobayashi et al., *Cholesteryl group-and acryloyl group-bearing pullulan nanogel to deliver BMP2 and FGF18 for bone tissue engineering*, Biomaterials, vol. 33, no. 30, pp. 7613–7620, 2012.

48. Y. H. Lee, B.-W. Lee, Y. C. Jung, B.-I. Yoon, H.-M. Woo, and B.-J. Kang, *Application of alginate microbeads as a carrier of bone morphogenetic protein-2 for bone regeneration*, J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater., vol. 107, no. 2, pp. 286–294, 2019.

49. S. K. Boda et al., *Mineralized nanofiber segments coupled with calcium-binding BMP-2 peptides for alveolar bone regeneration*, Acta Biomater., vol. 85, pp. 282–293, 2019.

50. P. D. Turnpenny and S. Ellard, *Emery's Elements of Medical Genetics E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2016.

51. J.-B. Huh et al., *Effect of rhBMP-2 immobilized anorganic bovine bone matrix on bone regeneration*, Int. J. Mol. Sci., vol. 16, no. 7, pp. 16034–16052, 2015.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]

Biotechnology-Tarbiat Modares University

Bone morphogenetic protein-2 and its medical applications

Zahra Shahsaman[1] and Sadegh Hasannia[2]

1. MSc. in Biochemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Associate Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University Tehran, Iran

Postal code: 14115-111
*Corresponding author: Hasannia@modares.ac.ir

Abstract

Bone morphogenetic proteins (BMPs) are a subfamily of multifunctional superfamily transforming growth factor-beta (TGF-β). Thus, they have a lot of similarity in biosynthesis, structure, signaling and biological function with other members of the superfamily. They are involved in growth and differentiation of embryo to maintenance of adult cells. Among this family member, BMP-2 is a valuable protein that acts in different processes such as spinal fusions, articular cartilage damage therapy, tumor inhibition, gingivitis and dental treatment. The high importance of this protein and its low production rate in body caused scholars to do several research in the field of producing recombinant BMP-2 in different hosts. Recombinant production of the protein in bacterial host caused the decrease in production costs and therefore led to the common use of BMP-2 in treatment of various diseases. To date, positive effects of intact BMP-2 and its derivative peptides, in order to osteoinduction in fracture treatment and jawbone regeneration for dental implantation, were considerable. Considering high clinical significance of BMP-2, there is a necessity for more investigations in relation to this protein.

Keywords: BMP-2, Signaling molecules, Osteogenesis, Jawbone regeneration

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.2.4]