

پروتئین مورفوژنتیک استخوان-2 و کاربردهای آن در پزشکی

زهرا شاه‌نمن،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 ($TGF-\beta$) 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 جوش خوردن ستون فقرات، ترمیم آسیب غضروف مفصلی، مهار تومور، درمان التهاب لثه و دندان نقش دارد. اهمیت بالای این پروتئین و پایین بودن میزان تولید آن در بدن موجب شده است پژوهش‌های متعددی در زمینه تولید BMP-2 نو ترکیب در میزبان‌های مختلف صورت گیرد. تولید این پروتئین به صورت نو ترکیب در میزبان باکتریایی موجب کاهش هزینه‌های تولید و در نتیجه 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 دندان 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 ($TGF\beta$) هستند. تاکنون بیش از 20 نوع از این پروتئین‌ها با عملکردهای متنوع در انسان شناسایی شده‌اند [1]. این پروتئین‌ها اولین بار توسط Urist در سال

1965 شناسایی شدند، زمانی که ماتریکس کانی‌زدایی شده

استخوان، برای القای تشکیل استخوان در موش‌های صحرایی به کار برده شد. در ابتدا «پروتئین ریخت‌زای استخوان» نامیده شد، اما در سال‌های بعد آقای ردی به دلیل 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

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 کلسیم‌زدایی شده می‌تواند درمان ضایعات استخوانی را تحریک کند.	[4]
1934	اولین شواهد تشکیل اکوپیک استخوان به دنبال تزریق عصاره خالص استخوان به ماهیچه.	[5]
1965	مخلوطی از پروتئین‌ها با نام BMPs مسئول بازسازی استخوان هستند.	[6]
1972	BMPs مسئول آغاز آبخاری 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 آلکالین 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 زنی و یکسانی یا تشابه در ساختار پروتئینی به چند زیرگروه طبقه‌بندی می‌شوند که هریک عملکرد ویژه خود را دارند (جدول 2).

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

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

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

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

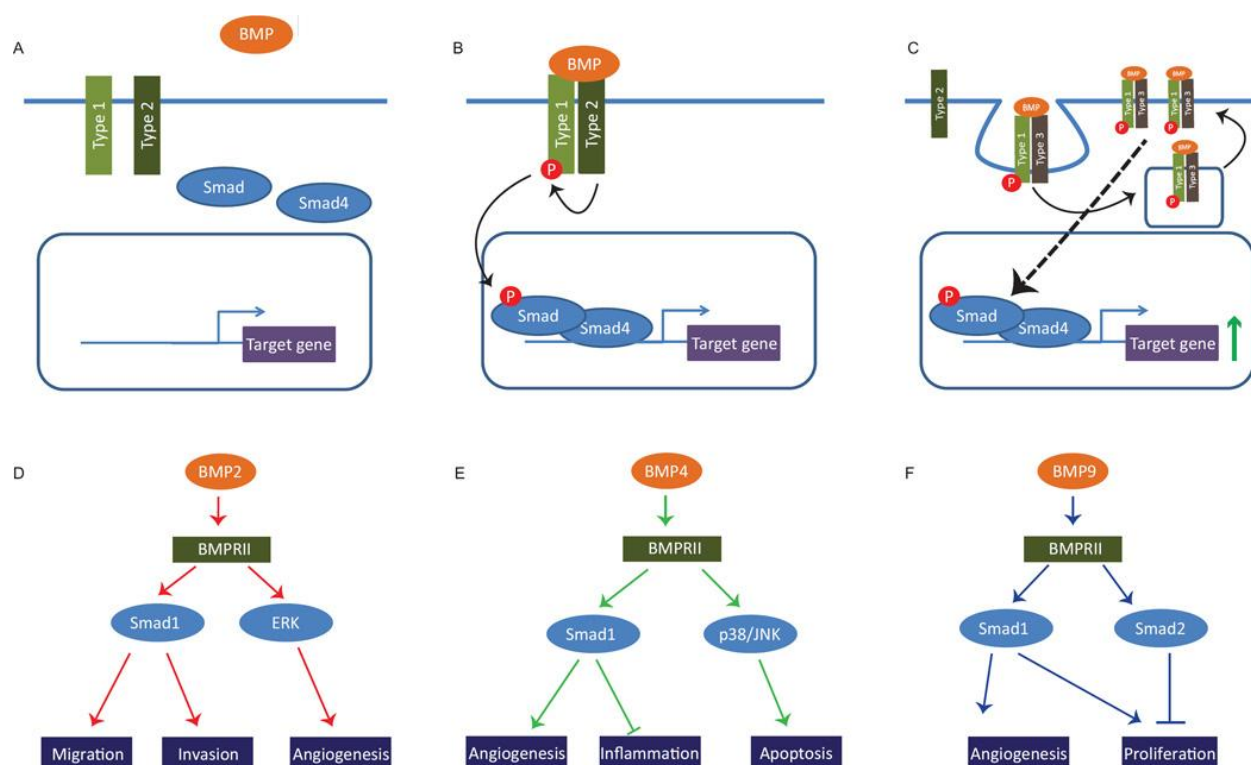
مسیر پیام‌رسانی اعضای خانواده BMPs با اتصال آنها به گیرنده هتروترامر سرین-ترئونین کیناز (گیرنده آنزیمی) متشکل از دو گیرنده نوع I و دو گیرنده نوع II میانجی‌گری می‌شود. در این مسیر سه نوع گیرنده نوع I (BMPI1A(ALK3), BMPI1B(ALK6), ACVI1A(ALK2)) و سه نوع گیرنده نوع II (BMPI2A, ACVI2A, ACVI2B) وجود دارد.

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 هتروترامری 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 (به‌طور معمول Samd نوع 1، 5 و 8). در ادامه، R-Samd فسفریله شده با ایجاد هترودایمری با Co-Samd (به‌طور معمول 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 میتوزن 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 از جمله استئوبلاست‌ها و سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سپس تمایز و تکثیر سلول‌ها انتشار می‌یابند. در نهایت سلول‌ها طی 5-7 روز پس از اتصال BMP به کندروسیت تمایز می‌یابند. با تهاجم مویرگی کندروسیت‌ها کلسیفیکه و هیپرتروفیده و سپس با استخوان‌های تازه تشکیل شده در مدت 9-12 روز جایگزین می‌شوند. استخوان مینرالیزه شده مجدداً شکل‌دهی و با عناصر مغز استخوانی فعال با بستر اسفنجی طی 14-21 روز پر می‌شود. در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت پروتئین‌های BMP نقش تنظیمی مهمی در استخوان‌سازی و ترمیم استخوان بازی می‌کنند [1].

در باره 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) و c-Jun و MAPK p38. فعال‌کردن مسیر MAPK در C2C12 به افزایش آلفا کالین فسفاتاز (مارکر اولیه استئوبلاست) منتهی می‌شود [10]، [11].



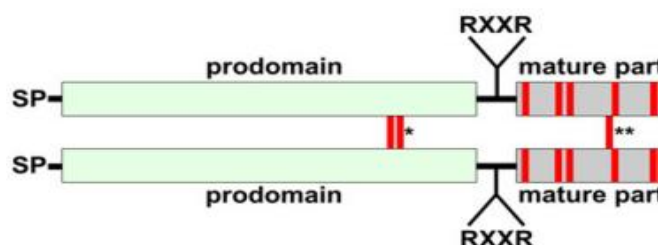
شکل 1. نگاهی کلی به مسیرهای متعارف BMPs. A: در نبود پروتئین‌های مورفوزنتیک استخوان و متصل نبودن آنها به گیرنده‌های نوع I و II، عوامل رونویسی Smad در سیتوپلاسم باقی می‌مانند. B: معمولاً پروتئین‌های مورفوزنتیک استخوان به گیرنده نوع II متصل می‌شود که در پی آن گیرنده‌های نوع I و II دایمر می‌شوند و پذیرنده نوع II پذیرنده نوع I را فسفریله می‌کند. باین حال، در برخی موارد لیگاند پروتئین‌های مورفوزنتیک استخوان تمایل بالایی به اتصال به گیرنده نوع I دارد که این اتصال موجب دایمر شدن و در نهایت 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 تشکیل شده (که اینک در هسته قرار دارد) به عناصر پاسخ‌دهی پروتئین‌های مورفوزنتیک استخوان متصل می‌شود و رونویسی از ژن هدف پایین دستی 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 تشکیل شده منجر می‌شود که مسیر سیگنال‌دهی BMPs را تشدید می‌کند. D-F: اگرچه پیام‌رسانی مسیر متعارف به ظاهر ساده به نظر می‌آید، باین حال می‌تواند اثرات متعددی را در سلول‌های آندوتلیال به دنبال داشته باشد. در این شکل اثرات BMP-2 (D)، BMP-4 (E) و BMP-9 (F) در ارتباط به گیرنده‌های نوع II نشان داده شده است. هر لیگاند می‌تواند فقط از طریق Smad1 یا آبخاری داخل سلولی سیگنال ایجاد کند. یک لیگاند همچنین می‌تواند از طریق آبخار سیگنال داخل سلولی فعال‌شده اثرات متضادی را در رفتار یکنواخت داشته باشد [12].

ابرخانواده به صورت یک پری پروپروتئین بزرگ دیمری سنتز شده است که با پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند. هر زنجیره پلی‌پپتیدی یک توالی سیگنال هیدروفوب در انتهای N، یک توالی بلند کمتر حفاظت شده با نام پرودومین یا (Latency Associated Peptide)

مکانیسم بیوستز 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

LAP و یک دومین بالغ (mature domain) با انتهای C شدیداً حفاظت شده دارد (شکل 2)[2].



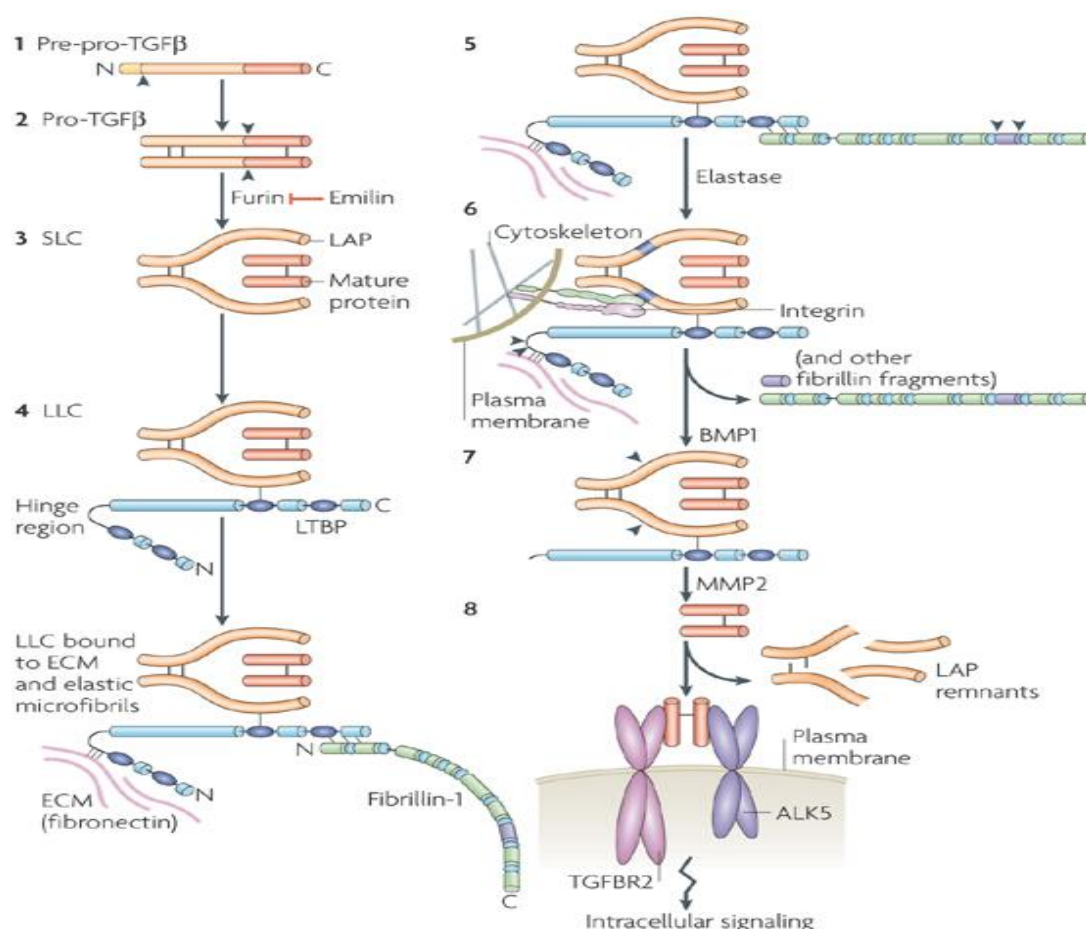
شکل 2. پری پروپروتئین ابرخانواده TGF- β . هر پلی پپتید این پیش ساز از انتهای N دومین های سیگنال، پرودومین و دومین بالغ را شامل می شود [13].

تجزیه میکروفیبریل ها باعث جدا شدن LTBP از فیبریلین و در ادامه باعث آزادسازی LLC از میکروفیبریل ها و فعال سازی موضعی می شود. آنزیم های دیگری مثل کیماز سلول های ماست و ترومین و پلازمین همچنین برش 1 LTBP در ناحیه حساس توسط آنزیم ماتریکس متالوپروتئاز (MMP2) باعث رهاسازی LLC از ماتریکس خارج سلولی می شود.

به منظور اتصال به گیرنده سلولی مجاور خود باید پپتید بالغ از LAP جدا شود. مکانیزم فعال شدن TGF- β به نوع سلول و محیط زمینه ای آن بستگی دارد، اما تمام مکانیزم های فعال سازی، مستقیماً LAP را نشانه می گیرند. شرایط فیزیکی مانند دما یا pH بسیار بالا باعث غیرطبیعی شدن LAP می شود. اتصال ترومبوسپوندين ترشحي چندکاربردی (THBS1) به LAP باعث ایجاد اختلال در میان کنش های غیر کووالان بین LAP و TGF- β بالغ می شود. فعال سازی همچنین می تواند به واسطه پروتئازهایی صورت بگیرد که LAP را برش می زنند و TGF- β فعال را آزاد می کنند. مکانیزم فعال سازی دیگر، اتصال اینتگرین $\alpha\text{v}\beta 6$ و $\alpha\text{v}\beta 8$ به توالی RGD در LAP است که به تغییر کنفورماسیونی و آزادسازی TGF- β منجر شود [9] (شکل 3).

در هنگام گذر این پری پروپروتئین از شبکه آندوپلاسمی زیر توالی سیگنال حذف می شود. برش بعدی توسط خانواده کانورتازهای اندوپروتئاز بعد از دایمریزاسیون در وزیکول ترشحي یا ماتریکس خارج سلولی رخ می دهد و پلی پپتید را به دو بخش انتهای C پروتئین بالغ و انتهای N باقی مانده LAP برش می زند. بعد از برش، پروتئین بالغ و LAP متصل به هم باقی می ماند تا کمپلکس کوچک غیرفعال Small Latent Complex (SLC) تشکیل شود. دومین LAP اپی توپ میان کنش پروتئین با گیرنده خود را می پوشاند و پروتئین را در شکل غیرفعال قرار می دهد. این کمپلکس می تواند به صورت کووالان به پروتئین غیرفعال متصل به TGF- β Latent TGF- β Binding Protein (LTBP) متصل شود و کمپلکس غیرفعال بزرگ تری Large Complex (LLC) را ایجاد کند. بعد از ترشح، LLC از طریق دومین انتهای N در LTBP و توسط ترانس گلوتامیناز به ماتریکس خارج سلولی متصل می شود.

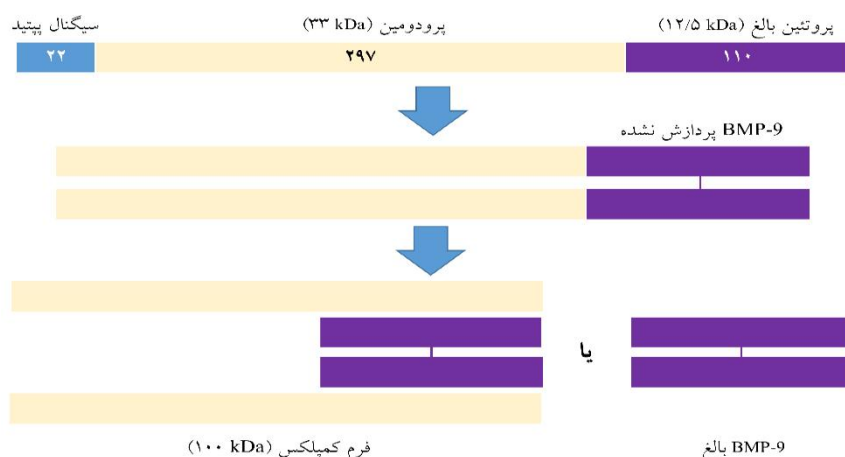
برای فعال شدن کمپلکس LLC باید این کمپلکس از ماتریکس خارج سلولی و میکروفیبریل ها جدا شود. این آزادسازی با جدا شدن LTBP از فیبریلین توسط آنزیم های پروتئولیتیک ضد التهاب مثل الاستاز شروع می شود.



شکل 3. بیوسنتز، ترشح، فعال کردن و اتصال به گیرنده در ابرخانواده $TGF-\beta$. 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 فیبریلین 1، 6. هدف گیری به سطح سلول هدف، 7. جداسازی LAP از دومین بالغ، 8. اتصال به گیرنده [14].

پیوندهای دی سولفیدی میان دو مونومر همولوگ یا هترولوگ پروتئینهای مورفوزنتیک استخوان ساخته می- شوند. در ادامه دیمرها به فضای خارج سلولی رها می- شوند که در این محل با گیرندههای خود روی سلولهای مختلف ارتباط برقرار می کنند. اتصال BMP به گیرنده خود از انتهای کربوکسیل پروتئین صورت می گیرد [15]. شکل 4 مراحل تشکیل پروتئین بالغ BMP-9 را به عنوان نماینده ای از پروتئینهای BMP نشان می دهد. پروتئین پیش ساز BMP-9 429 آمینو اسید دارد؛ درحالی که پپتید بالغ تشکیل شده در نهایت 110 آمینو اسید دارد [9].

فاکتورهای BMPs توسط سلولهای استئوپروژنتور، استئوبلاستها، کندروسیتها و پلاکتها ساخته می شوند. این پروتئینها در سیتوپلاسم این سلولها ساخته می شوند [1]. شروع سنتز BMPs با ساخت مونومرهایی با حدود 120 آمینو اسید آغاز می شود. هر مونومر به وسیله منطقه ای با هفت سیستئین مشخص می شود که مرکز سیستئینی را در هسته پروتئین ایجاد می کنند. مونومرها در ابتدا به شکل پیش ساز سنتز می شوند و در ادامه از انتهای کربوکسیل با فعالیت پروتئولیتیکی برش می خورند. فاکتورهای BMPs در شکل بالغ و فعال با ایجاد



شکل 4. ستر پروتئین فعال BMP-9 از پروتئین پردازش نشده، قسمت بگش پروتئین بالغ را نشان می دهد که از 110 آمینواسید تشکیل شده است [9].

عملکرد زیستی BMPs

پروتئین های مورفوزنتیک استخوان، پروتئین هایی با عملکردهای متنوع هستند. از جمله عملکردهای مهم این پروتئین ها القای ساخت غضروف و استخوان است. ماتریکس استخوان طیفی گسترده از اجزای پروتئینی از جمله عوامل تمایز و رشد استخوانی را شامل می شود. بالاین حال، مقدار این پروتئین ها در این استخوان بسیار کم است. پیشرفت روش های بیوشیمیایی و مهندسی ژنتیک به خالص کردن و کلون کردن ژن های مربوط به فاکتورهای مسئول القای ساخت استئوبلاست در استخوان در میزبان های پروکاریوتی و یوکاریوتی منجر شده است. هریک از انواع مختلف این گروه پروتئین ها فعالیت های مشخصی دارند که برای تعیین وظایف پروتئین ها، هرکدام از آنها جداگانه کلون و در محیط طبیعی بررسی می شوند. با آنالیز این کلون ها مشخص شد که عصاره القاکننده ساخت استخوان گروهی از پروتئین ها با نام پروتئین های مورفوزنتیک استخوان را شامل می شود. مقدار تولید این پروتئین ها در استخوان حدود 1-3 نانو گرم بر کیلوگرم استخوان است.

همچنین، فاکتورهای BMPs نقش های متعددی در فرایندهایی غیر از تشکیل استخوان دارند. در رویانزایی

القای عصبی اولین مرحله در تعیین سرنوشت سلول های اکتودرمی است. در مهره داران BMPs به عنوان سیگنالی برای القای اپیدرمی عمل می کنند. فاکتور BMP-2 تبدیل سلول های ستیغ عصبی به انواع سلول های عصبی را هدایت می کند. درحالی که BMP-4 و BMP-7 به طور اختصاصی فنوتیپ سمپاتیک و آدرژنیک را ایجاد می کنند. همچنین، BMPs با مهار فرایند میوزز مراحل نمو را هدایت می کند. در جوانه اندامی، میان کنش BMP-2 با فاکتور رشد فیروبلاست 4 و پروتئین سونیک هج هاگ از گسترده شدن جوانه اندامی جلوگیری می کند و موجب القای تشکیل کندروسیت ها و پیش سازهای استئوبلاست می شود. وظایف فیزیولوژیک BMPs و گیرنده های آنها در ساخت استخوان بررسی شده است. تزریق BMP-2 به صورت موضعی در سطح سر موش، تشکیل استخوان پریوستال بدون فاز تشکیل غضروف را القا می کند [16]. در میان این پروتئین ها BMP-2 تأییدیه FDA را برای استفاده در شکستگی های باز استخوان های بلند دریافت کرده است [17].

همان طور که گفته شد BMPs نقش های متعددی در ساخت استخوان درون غضروفی دارد. مطالعات متعدد نشان داده اند که انتقال سیگنال پروتئین های مورفوزنتیک

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 اتوزن 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]

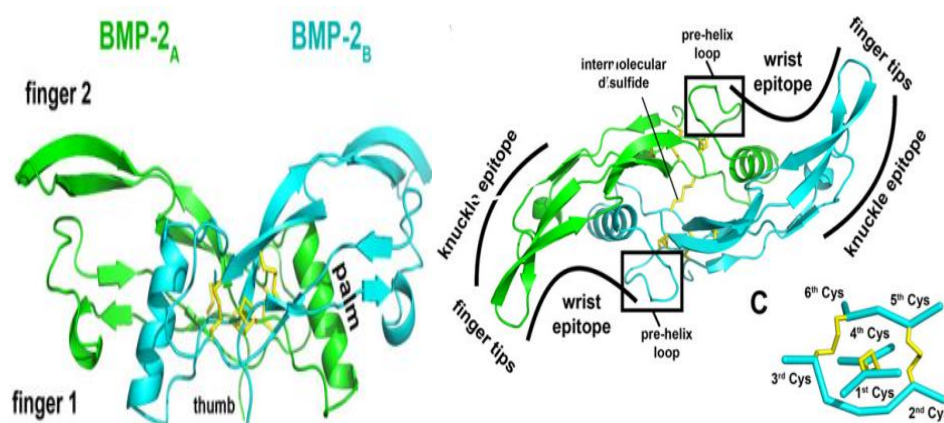
BMP	محل تولید در بدن انسان	موقعیت کروموزومی	عملکرد در بدن
BMP-1	تیموس، مغز استخوان، طحال، مغز، نخاع، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	8p21.3	متالوپروتئازی که قسمت COOH پروپیتیدهای پروکلاژن‌های I، II و III را برش می‌دهد. القای تشکیل غضروف برش پروتئین‌های طنابی BMP
BMP-2	طحال، کلیه، 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 مورفوژن 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	مورفوژن استخوان و غضروف اتصال بافت‌های نرم بزرگ‌شدن غضروف شکل‌دهی استخوان توسعه سیستم عصبی تمایز استئوبلاست
BMP-6	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	6p24-p23	ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی و غضروف تشکیل چشم و کلیه توسعه سیستم عصبی
BMP-7	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	20q13	مورفوژن استخوان اسپرمتوژن
BMP-8a	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	1p34.3	

اسپرماتوزون	1p35-p32	نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد و پانکراس	BMP-8b
مورفوژن استخوان	10q11.22	کبد	BMP-9
توسعه نوروهای کلینریک	2p13.3	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز، قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، ریه، کبد، پانکراس و پروستات	BMP-10
ضد رگ زایی	12q13.2	تیموس، نخاع، مغز استخوان، طحال، مغز و پانکراس	BMP-11
شکل دهی قلب	2p24.1	شناسایی نشده	BMP-12
تشکیل دنتین، بافت های عصبی و مزودرمال	8q22.1	شناسایی نشده	BMP-13
ایجاد رباط و تاندون	20q11.2	مغز استخوان، قلب، کلیه و کبد	BMP-14
توسعه نوروهای حسی	Xp11.2	در بدن انسان تولید نمی شود	BMP-15
شکل گیری طبیعی استخوان ها و مفاصل، شکل دهی ساختارهای اسکلتی، تشکیل غضروف	شناسایی نشده	شناسایی نشده	BMP-16
ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی و غضروف	شناسایی نشده	شناسایی نشده	BMP-17
ایجاد فولیکول، اووسیت و رگزایی	شناسایی نشده	شناسایی نشده	BMP-18
ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی			
ترمیم و بازسازی ساختارهای اسکلتی			
شناسایی نشده			
شناسایی نشده			

پروتئین مورفوژنیک استخوان-2 (BMP-2)

پروتئین BMP2 نماینده مسلم خانواده BMPs است. در ابتدا، این پروتئین به صورت پیش ساز 396 آمینواسیدی است که با جدا شدن سیگنال پپتید و پرودومین از این پلی پپتید اولیه یک پلی پپتید 114 آمینواسیدی به دست می آید. در ادامه دو پروتئین شبیه به هم، با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل می شوند و هومو دیمری با 228 آمینواسید را ایجاد می کنند. این پروتئین به عنوان پروتئین بالغ و فعال BMP-2 شناخته می شود. پروتئین BMP-2 اولین بار توسط Urist در سال 1965 از استخوان جدا و شناسایی شد. مطالعات کریستالوگرافی نشان می دهد که در ساختار

BMP-2 دو جفت متقارن اپیتوپ نزدیک به هم وجود دارد: اپیتوپ مچ (wrist) با تمایل به گیرنده نوع I و رزیدوهای از هر دو مونومر و اپیتوپ ناکل (knuckle)، که فقط رزیدوهای یک مونومر را شامل می شود 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 1 و 2، هلیکس و سطح تماس دایمر کف دست و انتهای N شست را تشکیل می دهد. همچنین سطح محدب انگشتان اپی توپ ناکل و سطح مقعر انگشتان و کف دست اپی توپ مچ را تشکیل می دهد [13]. (شکل 5)



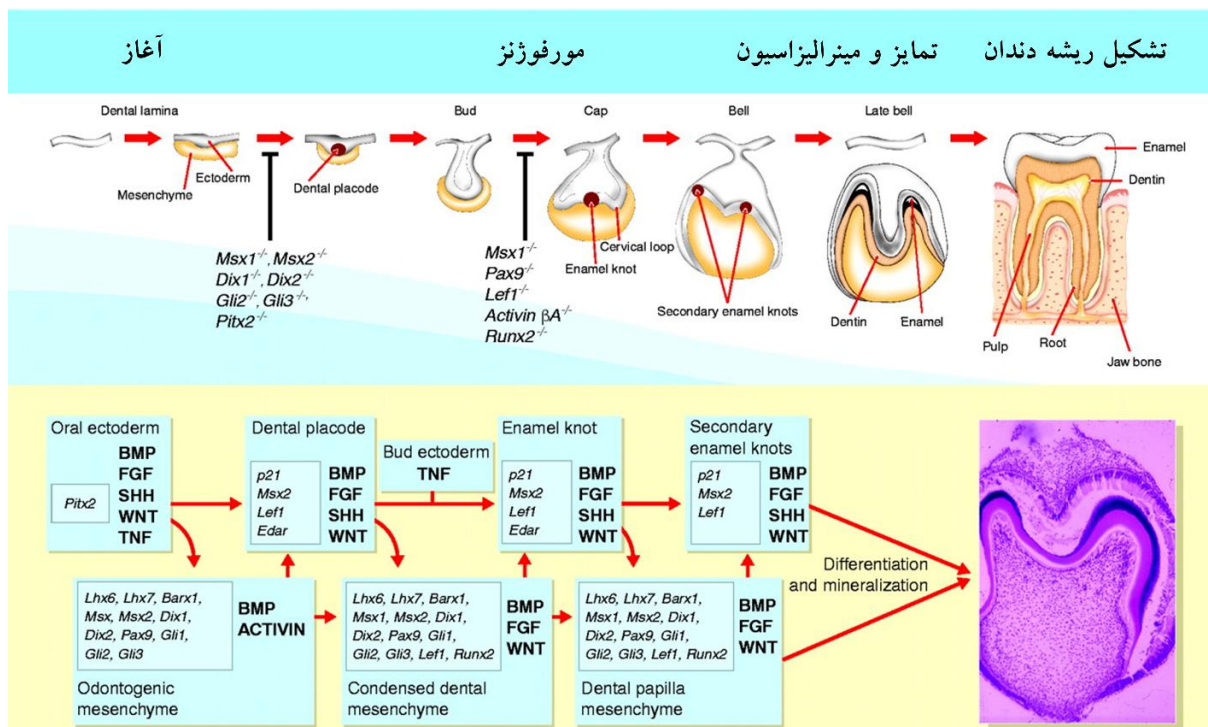
شکل 5. نمایش شماتیک روبانی BMP-2. این شکل نشان می‌دهد که BMP-2 ساختاری شبیه پروانه دارد [13].

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

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 دوباره 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

دندانی BMP-2 نقش مهمی بازی می‌کند. از این‌رو،
می‌تواند در درمان ضایعات دهانی و دندانی استفاده شود.
شکل 6 مراحل تشکیل دندان و نقش فاکتورهای مختلف
را در تشکیل آن نشان می‌دهد.

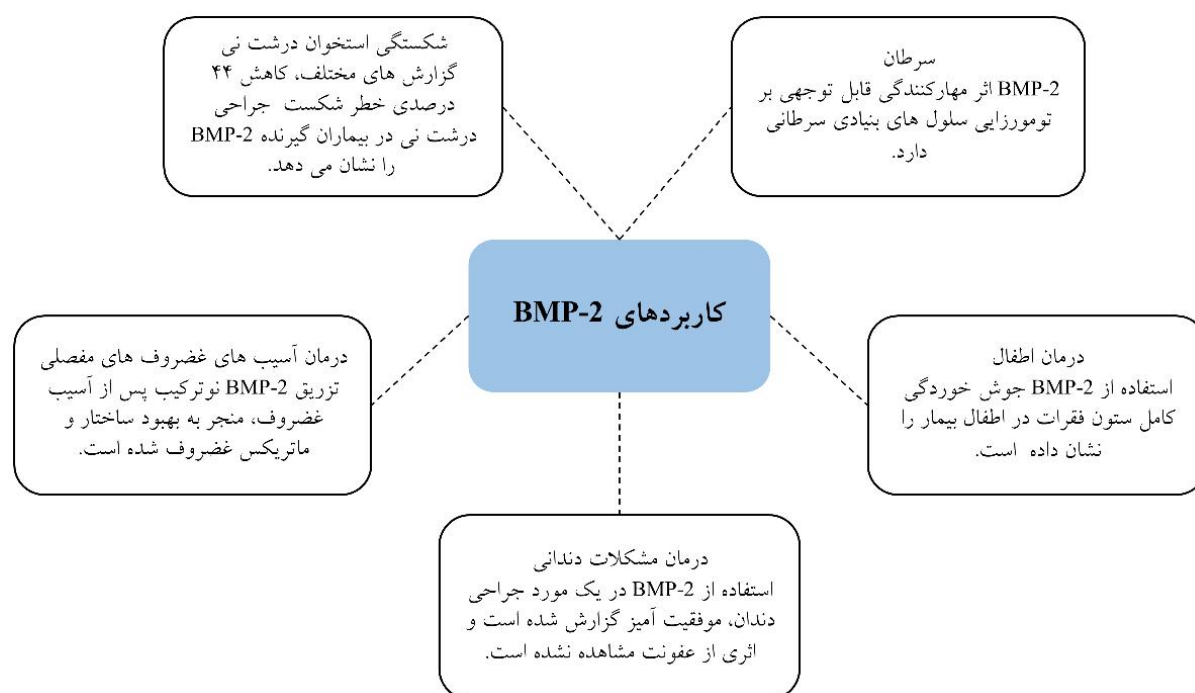


شکل 6. مراحل و فاکتورهای دخیل در تشکیل دندان. در مرحله آغاز تشکیل دندان، اکتودرم (قسمت سفید رنگ) ضخیم می‌شود و در قسمت زیرین جوانه عصبی مزانشیمی (زرد رنگ) را تشکیل می‌دهد. برخی از مولکول‌های BMP در مراکز سیگنال‌دهی (قرمز رنگ) دندان قرار دارند. اولین سیگنال ایجاد شده از مراکز سیگنال‌دهی موجب القای تشکیل مزانشیم ادونتوزن 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].

پلاک باکتریایی است که بر بافت لثه اثر می‌گذارد و در نهایت موجب می‌شود دندان‌های آسیب‌دیده از بین بروند. درمان مورد نظر برای این بیماری حذف پلاک باکتریایی است که در صورت مؤثر بودن موجب کاهش التهاب در ناحیه آسیب‌دیده می‌شود. با این حال، بافت آسیب‌دیده بازبازی نمی‌شود [30]. شکل 7 خلاصه‌ای از کاربردهای BMP-2 را در زمینه بالینی نشان می‌دهد.

در دندان‌پزشکی گاهی هنگام کاشت دندان استخوان کافی وجود ندارد. به این منظور برای افزایش استخوان (bone augmentation) یا پرکردن سینوس (sinus lift) در فک بالایی همراه یک پرکننده، یک فاکتور الفاکنده 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



شکل 7. خلاصه ای از کاربردهای BMP-2 در حوزه های بالینی مختلف. فاکتور BMP-2 در ترمیم استخوان، ترمیم ضایعات دندانی، ترمیم آسیب های 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* و موارد بالینی آن بحث شد. پپتیدهای مشتق از BMP-2 هم در پژوهش های بسیاری بررسی و ارزیابی شده اند. در سال 2000 گروهی از دانشمندان تعدادی موتیف مشتق از BMP-2 را ثبت کردند که توانایی القای فعالیت استخوان زایی داشتند. یکی از این موتیف ها 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 می شود، آنها را گردآوری می کند و فعالیت آلكال فسفاتاز و بیان mRNA استئوکلستین را در

رده سلولی C3H10T1/2 افزایش می دهد [32]. در سال 2010 لی و همکارانش تأثیر این موتیف را در القای استخوان زایی در موجود زنده اثبات کردند [33]. در سال 2011، تانگ و همکارانش ثابت کردند که S[PO4]KIPKASSVPTELSAISTLYLDDDD بارگذاری شده بر سطح یک هیدروژل علاوه بر حفظ فعالیت های استخوان زایی موتیف، باعث آزاد کردن آهسته موتیف از هیدروژل می شود [34]. پپتیدهای مشتق از BMP2 همراه داربست های مختلف در القای استخوان زایی محور پژوهش های مختلف قرار گرفت (جدول 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 72-87 اپیتوپ ناکل BMP-2 به عضله موش سبب القای اکتوپیک تشکیل استخوان می‌شود.	[35]
2003	حامل آلژینات متصل به پپتید حاصل رزیدوهای 73-92 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. 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 به-دلیل محتوای آسپاراتات و سرین فسفریله و ایجاد محیط اسیدی، معدنی‌سازی استخوان طبیعی تقویت و ذخیره کلسیم فسفات موضعی را تسریع می‌کند.	[32]
2007	پیوند حامل کلاژن نوع I از دم رات بارگذاری شده با توالی پپتید تغییر یافته رزیدوهای 73-92 اپیتوپ ناکل BMP-2 به ماهیچه موش کلاژن یک حامل مناسب برای ساخت استخوان تازه و ترکیب این دو را گرافت مناسب برای مهندسی بافت معرفی کرد.	[36]
2010	پپتید مشتق از رزیدوهای 73-92 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.	[33]
2011	تشدید فعالیت استخوان‌سازی در کامپوزیتی متشکل از نانو هیدروکسی آپاتیت-کلاژن، بارگذاری شده با پپتید مشتق از رزیدوهای 33-48 اپیتوپ ناکل BMP-2.	[37]
2016		[38]
		[39]
		[40]

نیمه عمر و هزینه‌های درمانی با BMP-2

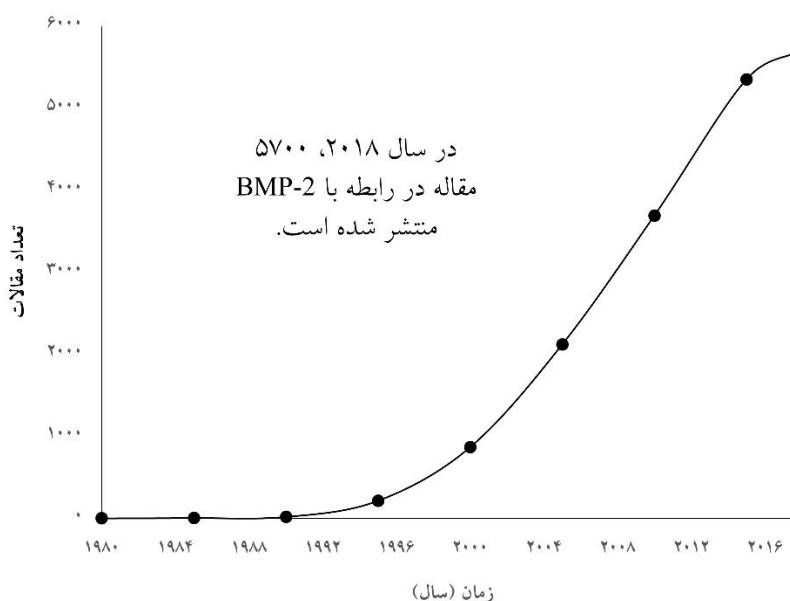
استفاده از ترکیبات دارویی با انحلال‌پذیری بالا در محیط داخلی بدن مشخص می‌کند که این مواد نیمه عمر پایینی را در بدن دارند. مطالعات نشان داده‌اند که علت این فعالیت کم را می‌توان به تجزیه پروتئولیتیک و انتشار سریع این ترکیبات در آب نسبت داد. بررسی‌ها نشان داده است که BMP-2 نیمه عمری در حدود 7 تا 16 دقیقه در بدن موجودات زنده دارد و فعالیت این پروتئین بسیار کمتر از مقدار پیش‌بینی شده برای آن در القای ساخت استخوان است. بنابراین، دستیابی به پروتئین‌هایی با این فعالیت که نیمه عمر بالاتری داشته باشند، بسیار اهمیت دارد. از این‌رو، 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 مطالعه-ای 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 به دلیل نیازداشتن 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، 3183-5697 دلار هزینه‌های درمانی کاهش یافته که علت آن کاهش در طول مدت درمان و در نتیجه 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.

مطالعات انجام شده روی BMP-2

بررسی‌ها نشان می‌دهد که مطالعات و مقاله‌های منتشر شده 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. با این حال، 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 چاپ شده درباره BMP-2. رشد صعودی مقالات چاپ شده اهمیت و گستردگی زمینه پژوهش این پروتئین را نشان می‌دهد. با توجه به اهمیت این پروتئین و تعداد روزافزون مقاله‌های به چاپ رسیده در این باره 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 انجام شده و اهداف هر یک از آن‌ها را درباره BMP-2 نشان می‌دهد.

جدول 5. برخی از مطالعات انجام شده درباره BMP-2

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

نتیجه گیری

پروتئین‌های BMPs فاکتورهای رشد حیاتی هستند که به بیش از 20 گروه تقسیم می‌شوند و با رهایی از اندام‌های مختلف فرایندهای سلولی مانند مهاجرت و فرایندهای تکوینی از قبیل تشکیل اسکلت، خون‌سازی، ساخت سلول‌های عصبی، گاسترولاسیون و اختصاصیت محوری را هدایت می‌کنند [50]. آن‌ها به صورت دimer 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 این باره نیاز است [6]. مقاله‌های متعددی مسیرهای مولکولی سیگنال‌دهی و اساس مولکولی عملکرد هر یک از این پروتئین‌ها را بررسی کرده‌اند. علاوه بر این تحقیقات بنیادین، پژوهش‌های بسیاری درباره کاربرد BMP-2 در حوزه بالینی و درمانی وجود دارد. همچنین، امکان استفاده از BMP-2 به عنوان فاکتور القاکننده استخوان در جایگزین‌های استخوانی (bone substitute) به عنوان جایگزینی برای روش‌های مرسوم و متداول ارتوپدی و دندانپزشکی وجود دارد [51]. علاوه بر مولکول کامل BMP-2، پپتیدهای مشتق از آن به تنهایی یا همراه با داربست‌های زیستی مختلف می‌توانند استخوان‌زایی را القا کنند.

منابع

1. concepts), J. Tissue Eng. Regen. Med., vol. 2, no. 1, pp. 1–13, 2008.
2. 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.
3. 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.
4. G. Levander, On the formation of new bone in bone transplantation, Acta Chir Scand, vol. 74, pp. 425–426, 1934.
5. M. R. Urist, Bone: formation by autoinduction, Science, vol. 150, no. 3698, pp. 893–899, 1965.
6. 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.
7. C. Scheufler, W. Sebal, and M. Hülsmeier, Crystal structure of human bone morphogenetic protein-2 at 2.7 Å resolution, J. Mol. Biol., vol. 287, no. 1, pp. 103–115, 1999.
8. T. Kirsch, J. Nickel, and W. Sebal, 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. T. D. Mueller and J. Nickel, Promiscuity and specificity in BMP receptor activation, FEBS Lett., vol. 586, no. 14, pp. 1846–1859, 2012.
13. P. ten Dijke and H. M. Arthur, Extracellular control of TGFβ signalling in vascular development

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

- 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.
 - 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*

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.
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. Fauchoux, *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.

Bone morphogenetic protein-2 and its medical applications

Zahra Shahsaman¹ and Sadegh Hasannia²

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