

Białka morfogenetyczne kości

IV Ogólnopolskie Sympozjum Chorób Metabolicznych Tkanki Kostnej Polskiego Towarzystwa Ortopedii i Traumatologii, 03-05.09.2004, Jurata.

Streszczenia

Program Sympozjum

Białka morfogenetyczne kości

Hieronim Bartel

Zakład Histologii i Ultrastruktury Tkanek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Białka morfogenetyczne kości – BMP (bone morphogenetic proteins) odgrywają bardzo ważną rolę na różnych etapach rozwoju kręgowców (różnicowanie mezodermy, neurogeneza, rozwój twarzo-czaszki, procesy chondrogenyzy i osteogenezy).

BMP są to wielofunkcyjne cząsteczki (molekuły) sygnałowe należące do rodziny transformującego czynnika wzrostu – TGF (transforming growth factor) będące białkami działającymi jako dimery (heterodimery). Do rodziny tej zaliczamy TGF- β , aktywny, hormon antymillerowski (AMH) oraz BMP.

BMP, podobnie jak wszystkie cząsteczki rodziny TGF- β działają na komórkę poprzez receptory typu I (BMPRI) i II (BMPRII) charakteryzujących się aktywnością kinaz serynowo-treoninowych. Budowa obu typów receptorów jest podobna. Są to białka transbłonowe, których element zewnątrzkomórkowy zawiera cysteinę natomiast część wewnątrzkomórkowa ma aktywność kinazy fosforylującej serynę (Ser) i treoninę (Tre) białek.

W genomie ludzkim jest 7 receptorów typu I i 5 receptorów typu II.

Szlak przekazywania sygnału zapoczątkowany przez BMP przebiega następująco:

po połączeniu się ligandu z receptorem typu II dochodzi do połączenia z receptorem

typu I o aktywności kinazy Ser/Tre i ostatecznie do utworzenia złożonego kompleksu receptorowego.

Zaktywowana kinaza fosforyluje kolejne białka z rodziny Smad, z których kilka tworzy kompleks. Po przemieszczeniu się do jądra komórkowego kompleks Smad 1/Smad 4 łączy się z innymi czynnikami transkrypcyjnymi i indukuje geny docelowe (aktywuje transkrypcję).

Na podstawie budowy i funkcji rodzina białek Smad została podzielona na trzy podklasy (receptor regulujący Smads – R-Smads, wspólny mediator Smads – Co-Smads oraz inhibitor Smads – I-Smads).

Docelowe BMP są czynnikami transkrypcyjnymi, które regulują (indukują) działania całych zespołów genów. Znaczenie dość dobrze poznanych czynników transkrypcyjnych jak Runx 2, Dlx 5, osterix, Msx 2, istotnych w osteogenezie, zostało ostatecznie potwierdzone w doświadczeniach u myszy z wadami układu kostnego wywołanych uszkodzeniem określonych genów. Wykazano także, że powstawanie licznych białek macierzy pozakomórkowej tkanki kostnej (osteocalcin, kolageny, sialoproteiny kości) jest indukowane przez BMP.

Antagonistą BMP jest onkoproteina c-Ski. Ski może łączyć się z kompleksem białkowym BMP-Smad, rozerwać go i zahamować proces aktywacji docelowych genów.

BMP indukują ekspresję peptydów naczyniotwórczych (np. VEGF – vascular endothelial growth factor) w powstającej kości, przy czym działają na komórki śródbłonkowe w mechanizmie parakrynowym. Ostatnio wykazano, że BMP działają bezpośrednio na komórki śródbłonka stymulując ich wędrówkę i tworzenie struktur cewkowatych.

Zdolność indukowania chondro/osteogenezy przez BMP znana jest od dość dawna, ale praktyczne zastosowanie tych białek sygnałowych w ortopedii, czy stomatologii stale pozostaje ograniczone.

Mimo olbrzymiego postępu w poznaniu mechanizmów molekularno-genetycznych regeneracji tkanek z udziałem komórek mezenchymalnych, wiele zagadnień wciąż wymaga wyjaśnienia.