

骨形态发生蛋白信号通路在牙根发育中的作用

刘苍维 周怡君 闫广兴 史册 张雪 胡月 郝新青 赵欢 孙宏晨
吉林大学口腔医院病理科, 吉林省牙发育及颌骨重塑与再生重点实验室, 长春 130021

[摘要] 骨形态发生蛋白(BMP)家族是调节细胞生命活动的重要因子,几乎参与了所有组织的发育。BMP介导的信号通路在牙发育过程中发挥十分重要的作用,而牙根发育是牙发育的一部分,是上皮和间充质相互作用的复杂过程。上皮和牙胚间充质中的BMP信号通路在牙根发育中的作用也有所不同,本文综述了BMP信号通路在牙根发育中作用的研究进展。

[关键词] 骨形态发生蛋白; 牙发生; 上皮根鞘

[中图分类号] R 78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2018.05.017

The role of bone morphogenetic protein signaling pathway in tooth root development Liu Cangwei, Zhou Yijun, Yan Guangxing, Shi Ce, Zhang Xue, Hu Yue, Hao Xinqing, Zhao Huan, Sun Hongchen. (Dept. of Oral Pathology, School and Hospital of Stomatology, Jilin University, Key Laboratory of Tooth Development and Bone Remodeling of Jilin Province, Changchun 130021, China)

Supported by: The National Key Research and Development Special Fund (2016YFC1102800, 2016YFC1102804); The National Natural Science Foundation of China (81320108011, 81600843, 81600823, 81600890); Jilin Provincial Health Office Fund (2016Q025); Jilin Provincial Science and Technology Bureau Fund (20150414002GH, 20160312020ZG, 20170520016JH); Jilin Provincial Health and Family Planning Committee Fund (2016C044-3). Correspondence: Sun Hongchen, E-mail: hcsun@mail.jlu.edu.cn.

[Abstract] The bone morphogenetic protein (BMP) family is an important factor in the regulation of cellular life activities and in the development of almost all tissues. BMP-mediated signaling plays an important role in tooth root development, which is a part of tooth development. Epithelial and mesenchymal interactions are involved in tooth root development, but the BMP signaling pathway has a different effect on tooth root development in epithelial and mesenchymal. This review summarizes the advances of BMP signaling in tooth root development.

[Key words] bone morphogenetic protein; odontogenesis; epithelial root sheath

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族中的一员,几乎参与了所有组织的发育过程,如骨、软骨、肌肉、肾和血管等。BMP及其介导的信号通路在牙根发育过程中发挥着非常重要的作用。牙根发育是上皮和间充质相互作用的过程,上皮细胞和牙胚间充质细胞中均有

BMP及其受体的表达,BMP信号在上皮根鞘的形成和根部成牙本质细胞的分化过程中发挥着十分积极的作用。本文就BMP信号通路在牙根发育中的作用进行综述,为牙根发育的生物学机制和牙根再生的研究提供新思路。

1 BMP及其介导的信号通路

BMP是TGF- β 超家族中的一部分,最早由骨中提取而来,被认为具有诱导骨形成的作用,因此被命名为骨形态发生蛋白^[1]。此外,BMP参与调节细胞的生命活动(增殖、凋亡和分化等),几乎参与了所有组织的发育,如骨、软骨、肌肉、肾和血管等^[2]。

[收稿日期] 2018-04-26; **[修回日期]** 2018-07-10

[基金项目] 国家重点研发专项基金(2016YFC1102800, 2016YFC1102804); 国家自然科学基金(81320108011, 81600843, 81600823, 81600890); 吉林省卫生厅基金(2016Q025); 吉林省科技厅基金(20150414002GH, 20160312020ZG, 20170520016JH); 吉林省卫生和计划生育委员会基金(2016C044-3)

[作者简介] 刘苍维, 硕士, E-mail: 906808651@qq.com

[通信作者] 孙宏晨, 教授, 博士, E-mail: hcsun@mail.jlu.edu.cn

1.1 BMP配体

根据氨基酸同源序列、结构和功能,可将BMP分为4个亚类:1) BMP-2和BMP-4为一亚类,二者具有高达80%的同源序列,不同之处在于BMP-2的氨基酸末端具有一个肝素结合域;2) BMP-3和BMP-3B (GDF-10) 归为一亚类;3) BMP-5、BMP-6、BMP-7 (OP-1)、BMP-8a和BMP-8b为一亚类;4) BMP-12、BMP-13和BMP-14为一独特亚类^[3]。成熟的BMP单体包含7个半胱氨酸,其中6个形成分子内二硫键,其余的通过共价二硫键与另一个BMP单体发生二聚反应,形成具有活性的同源或异源二聚体^[4]。

1.2 BMP受体

BMP受体包括三部分:胞外结合区、跨膜区和胞内丝氨酸/苏氨酸激酶活化区。根据胞内区的不同,将BMP受体分为I型受体和II型受体^[3]。I型BMP受体包括BMPRI A (BMP receptor type 1A, 也被称为activin receptor-like kinases 3, ALK3)、ACVR1 (activin A receptor type 1, 也被称为ALK2) 和BMPRI B (BMP receptor type 1B, 也被称为ALK6)。II型BMP受体包括BMPRII (BMP receptor type II)、ACVR-II (activin A receptor type II) 以及ACVR-II B (activin B type II receptor)。II型受体中BMPRII 仅为BMP受体,其他两种受体为BMP、激活素(activins)和肌生成抑制蛋白(myostatin)所共有。

1.3 BMP信号通路

BMP与I型受体和II型受体形成的异源四聚体结合,从而激活II型受体,II型受体使I型受体的甘氨酸/丝氨酸区转磷酸化,激活依赖Smad蛋白的经典BMP信号通路和不依赖Smad蛋白的非经典BMP信号通路^[5]。与TGF- β 信号通路不同,BMP可在II型受体缺失的情况下与I型受体相结合,但与I型受体和II型受体均存在时相比,结合的亲和力急剧降低。Smad蛋白存在于细胞内,可将BMP与受体结合的信号由细胞表面转导至细胞核。Smad蛋白共有3类:受体调控Smad蛋白(receptor-regulated Smad, R-Smad),包括Smad1、Smad5和Smad9;通用Smad蛋白(common Smad, co-Smad),即Smad4;抑制性Smad蛋白(inhibitory Smad, I-Smad),包括Smad6和Smad7。R-Smad被活化的I型BMP受体磷酸化后,与Smad4结合形成复合体转运进入细胞核内激活靶基因的转录。一个复合体包含两个R-Smad和一个Smad4。有研究^[6]发现,Smad9不仅可以转导BMP信号至细胞核内,还可以与Smad1形成复合体进入细胞核内与DNA相结合,抑制靶基因的转录。此外,调节因子在BMP信号通路的转导中也扮演着极其重

要的角色,如存在于胞质内的泛素连接酶Smurf1/2,能够被Smad6/7所招募,对R-Smads进行泛素化,促使其降解,从而抑制BMP信号通路的转导^[3,7]。

BMP也可以活化非经典BMP信号通路,如促细胞分裂原活化蛋白激酶家族(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,包括细胞外相关信号蛋白激酶(extracellular signaling protein kinase, ERK)、应启动性蛋白激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK)和磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositol-3 kinase, PI3K)等。

BMP可通过经典和非经典途径共同或分别调节不同的细胞生物学反应。如BMP经典信号通路几乎参与了成骨细胞从分化到成熟的每一个过程,在成骨细胞中特异性敲除Smad1,可部分抑制BMP信号通路,成骨细胞的增殖和分化均受到抑制,并且小鼠出现骨质疏松表型^[8]。在软骨细胞和间充质细胞中特异性敲除Tak-1 (TGF- β activated kinase 1)后,下游MAPK途径活化受抑制,导致关节软骨的生长板结构紊乱,软骨细胞终末分化不全^[9]。

2 牙根发育

牙发育是外胚层来源的上皮和神经嵴来源的间充质相互作用的复杂过程,牙根发育也如此。牙根发育包括根部成牙本质细胞的分化和成熟,牙本质基质的分泌和矿化,牙周支持组织的形成等过程。

牙冠发育完成后,成釉器颈环处的内釉上皮和外釉上皮向根方延伸形成只有两层上皮细胞组成的上皮根鞘(Hertwig's epithelial root sheath, HERS)^[10],位于牙乳头和牙囊之间。HERS向根方生长,引导牙根的形成,决定牙根大小、形状和数量^[11]。随着HERS向根部延长,临近HERS内层的牙乳头细胞,在HERS分泌的细胞因子诱导下,如层粘连蛋白5(laminin 5)^[12],分化为成牙本质细胞,随后根部牙本质形成。因此,如果HERS的连续性受到破坏,牙乳头细胞将无法分化。尽管牙冠与牙根的牙本质结构和组成是相似的,但其发育却不相同。在形态上,冠部成熟的成牙本质细胞呈细长的高柱状,但在根部则为立方状;在分子水平上,核因子IC(nuclear factor IC, Nfic)对根部牙本质的发育十分重要,但对冠部牙本质的发育影响很小^[13-14]。BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-7及其下游信号通路(P-Smad1/5/8)在牙胚间充质中均有表达,并且参与牙冠发育向牙根发育这一转化过程。BMP-2、BMP-4和BMP-7在HERS中也有表达,并参与HERS的形成和转归。因此,在牙根发育过程中,BMPs在上皮细胞和间充质

细胞中均有表达并发挥重要作用。

根部牙本质形成后,HERS出现断裂呈网状,使得牙囊细胞穿过孔隙得以接触到新形成的牙本质,被诱导分化为成牙骨质细胞,形成牙骨质。此外,一部分HERS细胞发生上皮间充质转换,分化为成牙骨质细胞,参与形成牙骨质^[15]。与此同时,前成纤维细胞迁移至牙根和牙槽骨表面,分泌胶原纤维,形成的细小胶原纤维附着于牙根及牙槽骨表面,并向牙周空隙内生长,被新形成的牙骨质和牙槽骨包被、固定其中。这类嵌入牙骨质中的牙周膜纤维称为Sharpey纤维,它们在牙根发育早期排列是无序的。随着牙囊细胞的分化和成纤维细胞的增多,它们逐渐增粗、排列逐渐规则,并通过连接牙根部牙骨质和牙槽骨,起到了稳定牙齿,实现咀嚼功能的作用。随着牙根的发育和伸长,牙齿逐渐萌出至口腔并建立正常的咬合关系,发挥咀嚼和发音等功能。

3 BMP信号通路在牙根发育中作用

3.1 BMP信号通路在动物模型牙根发育中的作用

在牙根发育过程中,BMP信号在HERS和牙胚间充质中均有表达,并在HERS的形成和成牙本质细胞分化过程中发挥着十分积极的作用。

HERS中的BMP信号在控制牙根发育中发挥重要的作用。在牙根发育过程中,BMP-Smad4-Shh-Gli1-Sox2信号级联参与调控HERS^[16-17]。HERS中BMP信号通路的缺失(Krt14-rtTA、tetO-Cre、Smad4fl/fl)改变了上皮干细胞的生长微环境,使HERS无法正常向根部延伸形成双层结构,导致牙根无法形成^[18]。此外,Msx2是Smad介导的BMP信号通路的直接下游靶基因之一,是HERS中的一种转录因子。研究^[19]发现,Msx2^{-/-}小鼠下颌第一磨牙牙根形成延迟,根部髓腔增大,下颌第二磨牙牙根变短。上皮细胞中过表达BMP信号通路抑制因子Noggin(Keratin14-Noggin)后,下颌磨牙均缺失,上颌磨牙虽可形成,但牙根的长度缩短,无明显根分叉结构,HERS和间充质细胞的增殖活性降低^[20]。因此,上皮细胞中的BMP信号不仅直接影响HERS的形成和转归,而且间接影响间充质细胞的生命活动(如增殖),参与牙根发育。

牙胚间充质中的BMP信号参与根部成牙本质细胞的分化。研究^[21]发现,在表达Osx的间充质祖细胞中敲除基因bmp2,可导致成牙本质细胞无法形成高柱状的极性形态,牙根短小和根部牙本质变薄。小鼠牙胚间充质细胞中的环蛋白(ring proteins)可通过抑制BMP4的表达,引起根部成牙本质细胞极性消失和牙根短小^[22]。于出生后3.5 d诱导Cre表达,可

使得牙胚间充质祖细胞中特异性敲除基因bmpr1a和klf4的表达明显减少,无正常的牙根形态^[23]。此外,在成牙本质细胞中条件性敲除Smad4,可导致牙根过短,成牙本质细胞分化延迟和根部出现骨样牙本质,并通过间充质对上皮的作用导致HERS的转归异常,形成大量的马拉瑟斯上皮剩余(epithelial rests of Malassez),诱发牙源性角化囊性瘤^[24]。上述研究结果说明,牙胚间充质中BMP信号通路是牙根发育所必需的,并可通过间充质和上皮的相互作用影响HERS的转归。

BMP信号通路与其他信号通路也存在相互作用,如Wnt信号通路。牙胚间充质中BMP信号的缺失,可引起Wnt信号通路抑制因子Dkk1和Sfrp1的表达下调,导致Wnt信号上调,可在牙本质区内形成异常的骨样结构^[25]。在牙冠形成后,将上皮中的bmpr1a基因特异性敲除,可导致Wnt/ β -catenin信号上调,牙根发育起始时间提前,冠部上皮过早地转化为根部上皮^[26]。这表明,BMP与Wnt信号通路的相互作用在牙冠发育转化为牙根发育中发挥重要的作用。在成牙本质细胞中特异性敲除ctnnb1基因(β -catenin的编码基因)可引起BMP7的表达上调,BMP信号通路胞外抑制因子Noggin和Follistatin的表达减少,并使得HERS中P-Smad1/5/8的水平升高,导致HERS提前出现断裂^[27]。

其他分子也可以通过BMP信号通路参与牙根的发育。如Yes相关蛋白(Yes-associated protein 1, YAP1)通过活化Smad依赖性BMP信号通路,并抑制Erk1/2信号通路,促进成牙骨质细胞的矿化^[28]。

3.2 BMP信号通路在人类牙根疾病中的作用

正如前文所说,BMP信号通路及相关转录调节因子对于动物模型中的牙根发育是至关重要的。然而,这些动物模型是如何反映人类根部发育缺陷的仍有待确定。更为重要的是,人类牙列比现有的任何动物模型都要复杂,不仅包括切牙、尖牙、前磨牙和磨牙,还包括乳恒牙两幅牙列。因此需要将人类牙根发育缺陷与动物模型联系起来,以便更好地了解牙根的正常发育以及这些疾病的病因。下文简要介绍部分与动物模型相似表型的人类牙根疾病,以便为临床研究及治疗牙根疾病提供新思路。

3.2.1 牛牙症(taurodontism)

牛牙症是以髓室增大、髓室底向根尖方向延伸和釉质牙骨质界处无明显缩窄为病变特点的牙体疾病,是由HERS在水平方向上向髓腔内凹陷异常引起的牙齿形态改变^[29]。乳牙列及恒牙列均可发生,多发生于单颗磨牙,但有时也可在同一象限中的多颗磨牙中发生。这一表型与Smad4^[24]和Nfic^[17]基因敲除小鼠出现的根分叉向根

尖方向移位的表型十分相似。

3.2.2 先天性牙根短小 先天性牙根短小是指牙齿根部生理性发育障碍,即牙根发育不良。乳、恒牙列均可发生,表现为牙根缺如或短根,但牙齿萌出正常。牙根发育不良的病因尚不明确,可能是由多种因素引起的,如低磷酸酯酶症, I、II型牙本质发育不全等。低磷酸酯酶症是由编码人类和小鼠组织非特异性碱性磷酸酶的 $alpl$ 基因突变引起的^[30]。I、II型牙本质发育不全患者表现为牙髓腔早期完全闭塞,牙根明显短小。有研究发现,与成骨不全相关的I型牙本质发育不全与 $coll1a1$ 和 $coll1a2$ 基因突变相关,而II型牙本质发育不全与 $dspp$ 基因突变相关。先天性牙根短小的表型与 $bmp2$ ^[21]和 $bmpr1a$ ^[23]基因敲除小鼠的表型相似。

总的来说,牙根发育的早期终止,通常与牙齿的早期丧失有关,会影响患者的发音、美观、饮食乃至心理健康。然而,BMP信号在人类牙根疾病方面的研究还较少,因此将人类牙根发育缺陷与动物模型联系起来,将动物模型牙根发育的研究结果转化到治疗人类牙根疾病上来是十分有必要的。

4 小结

综上所述,在牙根形成的早期,上皮和间充质的相互作用起到了十分关键的作用,并最终形成根部牙本质、牙骨质及其他牙周支持组织。BMP信号通路不仅参与这一发育过程,并与其他信号通路一起发挥了十分重要的作用,但BMP信号通路对牙根发育的分子机制的研究尚不十分明确,仍有很多问题尚未解决,如决定牙根数量、方向、大小和形态的因素,在牙根发育过程中上皮间充质之间复杂的信号交换等。因此,牙根发育过程中,上皮和间充质间的信号交换、BMP信号通路与其他信号通路的相互作用将成为未来的主要研究方向,同时将动物模型牙根发育的研究结果转化到治疗人类牙根疾病也有助于明确牙根发育过程及其分子机制,可以为牙根再生及修复提供新的思路和靶点。

[参考文献]

- [1] Wang EA, Rosen V, Cordes P, et al. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988, 85(24): 9484-9488.
- [2] Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, et al. TGF- β /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation[J]. Bone Res, 2015, 3: 15005.
- [3] Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(6). pii: a021899.
- [4] Wang R, Green J, Wang ZL, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) signaling in development and human diseases [J]. Genes Dis, 2014, 1(1): 87-105.
- [5] Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction[J]. J Biochem, 2010, 147(1): 35-51.
- [6] Tsukamoto S, Mizuta T, Fujimoto M, et al. Smad9 is a new type of transcriptional regulator in bone morphogenetic protein signaling[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7596.
- [7] Wu MR, Chen GQ, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease[J]. Bone Res, 2016, 4: 16009.
- [8] Wang M, Jin H, Tang D, et al. Smad1 plays an essential role in bone development and postnatal bone formation[J]. Osteoarthr Cartil, 2011, 19(6): 751-762.
- [9] Gunnell LM, Jonason JH, Loiselle AE, et al. TAK1 regulates cartilage and joint development via the MAPK and BMP signaling pathways[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(8): 1784-1797.
- [10] Balic A, Thesleff I. Tissue interactions regulating tooth development and renewal[J]. Curr Top Dev Biol, 2015, 115: 157-186.
- [11] Huang XF, Bringas P, Slavkin HC, et al. Fate of HERS during tooth root development[J]. Dev Biol, 2009, 334(1): 22-30.
- [12] Mullen LM, Richards DW, Quaranta V. Evidence that laminin-5 is a component of the tooth surface internal basal lamina, supporting epithelial cell adhesion[J]. J Periodont Res, 1999, 34(1): 16-24.
- [13] Kim TH, Bae C, Yang SQ, et al. Nfic regulates tooth root patterning and growth[J]. Anat Cell Biol, 2015, 48(3): 188-194.
- [14] Roh SY, Park JC. The role of nuclear factor I-C in tooth and bone development[J]. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2017, 43(2): 63-69.
- [15] Nemoto E, Sakisaka Y, Tsuchiya M, et al. Wnt3a signaling induces murine dental follicle cells to differentiate into cementoblastic/osteoblastic cells via an osterix-dependent pathway [J]. J Periodont Res, 2016, 51(2): 164-174.
- [16] Huang XF, Xu X, Bringas P, et al. Smad4-Shh-Nfic signaling cascade-mediated epithelial-mesenchymal interaction is crucial in regulating tooth root development[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(5): 1167-1178.
- [17] Liu Y, Feng JF, Li JY, et al. An Nfic-hedgehog signaling cascade regulates tooth root development[J]. Development,

- 2015, 142(19): 3374-3382.
- [18] Li JY, Feng JF, Liu Y, et al. BMP-SHH signaling network controls epithelial stem cell fate via regulation of its niche in the developing tooth[J]. *Dev Cell*, 2015, 33(2): 125-135.
- [19] Aioub M, Lézot F, Molla M, et al. *Msx2*^{-/-} transgenic mice develop compound amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and periodontal osteopetrosis[J]. *Bone*, 2007, 41(5): 851-859.
- [20] Plikus MV, Zeichner-David M, Mayer JA, et al. Morphoregulation of teeth: modulating the number, size, shape and differentiation by tuning *Bmp* activity[J]. *Evol Dev*, 2005, 7(5): 440-457.
- [21] Rakian A, Yang WC, Gluhak-Heinrich J, et al. Bone morphogenetic protein-2 gene controls tooth root development in coordination with formation of the periodontium[J]. *Int J Oral Sci*, 2013, 5(2): 75-84.
- [22] Laphanasupkul P, Feng JF, Mantesso A, et al. *Ring1a/b* polycomb proteins regulate the mesenchymal stem cell niche in continuously growing incisors[J]. *Dev Biol*, 2012, 367(2): 140-153.
- [23] Feng JF, Jing JJ, Li JY, et al. BMP signaling orchestrates a transcriptional network to control the fate of mesenchymal stem cells in mice[J]. *Development*, 2017, 144(14): 2560-2569.
- [24] Gao YR, Yang G, Weng TJ, et al. Disruption of *Smad4* in odontoblasts causes multiple keratocystic odontogenic tumors and tooth malformation in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(21): 5941-5951.
- [25] Li JY, Huang XF, Xu X, et al. SMAD4-mediated WNT signaling controls the fate of cranial neural crest cells during tooth morphogenesis[J]. *Development*, 2011, 138(10): 1977-1989.
- [26] Yang ZH, Hai B, Qin LZ, et al. Cessation of epithelial *Bmp* signaling switches the differentiation of crown epithelia to the root lineage in a β -catenin-dependent manner[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(23): 4732-4744.
- [27] Zhang R, Teng Y, Zhu L, et al. Odontoblast β -catenin signaling regulates fenestration of mouse Hertwig's epithelial root sheath[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(9): 876-881.
- [28] Yang BN, Sun HL, Song FF, et al. Yes-associated protein 1 promotes the differentiation and mineralization of cementoblast[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2213-2224.
- [29] Dineshshankar J, Sivakumar M, Balasubramaniam A, et al. Taurodontism[J]. *J Phar Bioal Sci*, 2014, 6(5): 13.
- [30] Foster BL, Nagatomo KJ, Tso HW, et al. Tooth root dentin mineralization defects in a mouse model of hypophosphatasia [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(2): 271-282.

(本文编辑 吴爱华)

国际学术传播新工具V——ReadCube

ReadCube是Digital Science公司旗下的学术文献整合、管理工具，集成了PubMed和Google Scholar搜索引擎，适合拥有上述资源访问权限的读者使用，读者可以在程序界面直接搜索。PubMed是由美国国家生物技术信息中心开发的基于生物医药和生命科学的免费文献搜索引擎，数据主要来源于MEDLINE数据库。Google Scholar是涵盖自然科学、人文科学、社会科学等多学科的免费搜索引擎。

对研究者来说，ReadCube客户端界面优美、功能丰富，用户可以通过该客户端阅读、管理、搜索文献。用户免费注册后具有以下功能：1) 建立个人图书馆，批量导入PDF格式参考文献或者添加在线文献；2) 获取在线文章补充材料、可点击的内联文献、高清图片、文章评价指标、参考文献列表，还可添加阅读笔记或批注，一键搜索作者信息等；3) 获取个性化最新文章推荐；4) 多设备同步个人图书馆。

对机构用户来说，除上述文献管理功能外，机构成员还可通过ReadCube共享文献、笔记和建立讨论组等。

对出版商来说，ReadCube采用基于Html5的PDF交互阅读器，通过后台植入代码，整合到出版商文章页面，大幅提高在线阅读PDF文献时的加载速度；出版商通过与ReadCube免费合作的形式，即可使出版内容被ReadCube索引，大大提高了出版内容的显示度（内容被检索、被推荐）。

由ReadCube提供技术支持，Wiley公司于2017年7月启动了内容分享计划（Wiley Content Sharing），即作者和订阅用户可将其免费阅读全文的文章链接通过社交平台、电子邮件、学术交流平台等分享给部分同行和非订阅用户。该功能适用于Wiley Online Library的所有期刊。在之前试运行的4个月中，Wiley有7 000篇文章链接被分享。Springer Nature已于2年前启动分享计划，名为SharedIt。

ReadCube详情参见<https://www.readcube.com>。