

骨形态发生蛋白1/tolloid蛋白酶家族在牙及骨组织发育中的作用

谢旭东 赵蕾 吴亚菲 王骏

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院牙周病科, 成都 610041

[摘要] 骨形态发生蛋白 (BMP) 1/tolloid (TLD) 蛋白酶家族是一类重要的基质金属蛋白酶, 可通过调控细胞外基质的生物合成而在组织、器官生长发育中发挥重要作用。临床报道发现BMP1/TLD蛋白酶家族的编码基因发生突变可导致伴有成骨发育不全的 I 型牙本质发育不全, 提示该蛋白酶家族在牙及骨等硬组织发育中具有重要作用。本文将BMP1/TLD蛋白酶家族在牙和骨组织发育中的作用及其机制所取得的研究进展作一综述。

[关键词] 骨形态发生蛋白1; 基因敲除; 牙本质发育不全; 成骨发育不全; 细胞外基质

[中图分类号] R 78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2020.05.020



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Role of bone morphogenetic protein 1/tolloid proteinase family in the development of teeth and bone Xie Xudong, Zhao Lei, Wu Yafei, Wang Jun. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Periodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Supported by: The National Natural Science Foundation of China (81700980, 81771077); Sichuan Province Science and Technology Support Program (2019YJ0097); China Postdoctoral Science Foundation (2017M623048); Postdoctoral Research Foundation of Sichuan University (2018SCU12018); Chengdu Science and Technology Support Program (2019-YF05-01078-SN). Correspondence: Wang Jun, E-mail: junwang@scu.edu.cn.

[Abstract] The bone morphogenetic protein (BMP) 1/tolloid (TLD) proteinase family is a group of important metalloproteinases, which play key roles in the growth and development of tissues and organs via regulating the biosynthetic processing of the extracellular matrix. Clinical reports have revealed that mutations in the genes encoding BMP1/TLD proteinases lead to dentinogenesis imperfecta type I, accompanied with osteogenesis imperfecta. Therefore, this proteinase family is essential for the development of hard tissues. In this study, we review the research progress in the function and mechanism of the BMP1/TLD proteinase family in the development of teeth and bone.

[Key words] bone morphogenetic protein 1; gene knockout; dentinogenesis imperfecta; osteogenesis imperfecta; extracellular matrix

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是1988年由Wozney等^[1]最初从脱矿后的骨组织中分离而来, 因其移植到啮齿动物软组织后可以

诱导异位软骨内成骨而得名。与BMP其他家族成员 (BMP2~7) 不同, BMP1具有独特的蛋白质结构域, 不属于转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - β 超家族, 而是虾红素蛋白酶家族成员^[2]。以BMP1为原型, 一类结构相似的细胞外基质金属蛋白酶被称为BMP1/tolloid (TLD) 蛋白酶家族。临床报道发现BMP1/TLD蛋白酶家族的编码基因发生突变可导致伴有成骨发育不全 (osteogenesis imperfecta, OI) 的 I 型牙本质发育不全 (dentinogenesis imperfecta, DGI) ^[3], 提示该蛋白酶家族在牙及骨

[收稿日期] 2019-09-22; **[修回日期]** 2020-06-15

[基金项目] 国家自然科学基金 (81700980, 81771077); 四川省科技计划项目 (2019YJ0097); 中国博士后科学基金 (2017M623048); 四川大学专职博士后研发基金 (2018SCU12018); 成都市科技计划项目 (2019-YF05-01078-SN)

[作者简介] 谢旭东, 博士, E-mail: 1107410744@qq.com

[通信作者] 王骏, 副研究员, 博士, E-mail: jwang316@sina.com

等硬组织发育中具有重要作用。Bmp1或tolloid样蛋白1 (tolloid-like 1, Tll1) 全基因敲除小鼠因骨骼、心脏等多器官的发育缺陷而分别在围产期、胚胎期死亡^[4-5]。Bmp1和Tll1全基因敲除的早期致死性阻碍了对其功能的进一步研究。随着Cre/LoxP系统的条件性基因敲除技术的发展成熟, 对于BMP1/TLD蛋白酶家族在硬组织(牙和骨)发育中的作用研究也取得了重要突破。本文将对BMP1/TLD蛋白酶家族在牙和骨组织发育中的作用及其机制研究所得的进展作一综述。

1 BMP1/TLD蛋白酶家族的组成

BMP1/TLD蛋白酶家族包括BMP1、TLD、TLL1和TLL2。该家族各成员具有相似的蛋白结构域, 均含有一个N端前功能域、一个类虾红素基质金属蛋白酶区、数个CUB区(complement-Uegf-BMP1 domains)和类表皮生长因子区。CUB区是一种结构和功能相对保守的结构域, 最初在补体、Uegf(一种海胆胚胎蛋白, 也称为fibropellin)和BMP1中发现, 现发现其广泛存在于多种机体发育过程中的调控蛋白。

BMP1和TLD为BMP1基因编码的2种剪接变体, 两者结构和序列的相似度达到了41%^[6]。TLL2主要在骨骼肌中表达, Tll2基因敲除小鼠仅有轻微的肌肉表型, 因此, 在骨等硬组织的发育过程中不太可能扮演重要的角色^[7]。而BMP1与TLL1在骨和牙等硬组织中共同表达, 且蛋白产物具有重叠效应, 对于机体的正常生长发育发挥着重要作用。

2 BMP1/TLD蛋白酶家族在细胞外基质稳态调控中的作用

BMP1/TLD蛋白酶作为基质金属蛋白酶, 主要功能是参与细胞外基质多种蛋白的酶切加工。因此BMP1/TLD蛋白酶的重要性主要取决于其酶切产物的功能特性。就硬组织的生长发育而言, BMP1/TLD蛋白酶的重要酶切产物包括胶原蛋白和非胶原蛋白两大类。

一方面, BMP1/TLD蛋白酶家族对于胶原蛋白的生物合成起着关键作用。在体内I~III型胶原均以前体形式合成, 具有延伸的NH₂和COOH末端肽。只有这些N端和C端前肽被水解切除后才能暴露中心的三股旋转域, 形成成熟的单体, 并最终交联结合成胶原纤维^[8]。研究已证实, BMP1/TLD蛋白酶家族可负责切除前胶原的C端前肽, 充当C端前肽酶的作

用。在BMP1/TLD蛋白酶家族的4个成员中, BMP1对C端前肽的水解效率最高, 其次为TLD和TLL1, 而TLL2不具有酶切活性^[4,9]。未被酶切的C端前肽可通过两方面作用抑制成熟胶原纤维合成: 1) 通过影响胶原单体的交联作用而显著增加其溶解度; 2) 体积较大的C端前肽对胶原单体的有序堆积在空间上起着阻碍作用^[4]。另一方面, BMP1/TLD蛋白酶家族也参与了多种非胶原蛋白的肽链切割, 例如小整合素结合配体N连接的糖蛋白(small integrin-binding ligand, n-linked glycoprotein family, SIBLING)、赖氨酸氧化酶、层粘连蛋白5等^[6], 从而调控细胞外基质稳态, 影响机体的生长发育。

3 BMP1/TLD蛋白酶家族成员对牙发育的影响

3.1 在牙发育过程中的表达分布

Zhang等^[5]构建了Bmp1^{lacZ-flox/-}和Tll1^{lacZ-flox/-}小鼠, 并通过X-gal染色观察到Bmp1和Tll1基因在小鼠牙及牙周组织中均有表达, 且Bmp1在成牙本质细胞层内的表达量明显高于Tll1, 提示在牙本质发育过程中BMP1可能发挥着更为重要的作用。免疫组化染色进一步证实了小鼠成牙本质细胞表达Bmp1和Tll1蛋白。

3.2 在牙发育过程中的作用及机制

DGI是一种罕见的牙齿发育异常的遗传性疾病, 发病率约为0.013%~0.09%^[10], 主要表现为牙齿颜色改变, 牙本质结构变薄。由于釉牙本质界的发育异常, 患牙的釉质易从牙本质表面脱落引起牙本质暴露, 进而增加患龋病的风险。DGI一共分为3种类型: I型为伴有OI的牙本质发育不全, 对乳牙的影响大于恒牙; II型又被称为遗传性乳光牙本质, 临床表现与II型类似, 但不伴有成骨发育不全, 此型最为常见, 乳牙和恒牙的受影响程度无显著差异; III型被称为壳状牙, 罕见, 牙本质极薄, 髓腔和根管明显增大, 主要影响恒牙牙本质的发育^[11-14]。

Valencia等^[3]在I型DGI患者检测到BMP1基因突变, 提示I型DGI的发生可能与BMP1/TLD蛋白酶家族的编码基因突变密切相关。Zhang等^[5]利用条件性基因敲除技术将基因型为2.3 kb Colla1-Cre和Bmp1^{flox/flox}; Tll1^{flox/flox}的转基因小鼠配对, 获得基因型为2.3 kb Colla1-Cre; Bmp1^{flox/flox}; Tll1^{flox/flox}的小鼠, 从而实现同时在表达I型胶原的细胞(包括成牙本质细胞、成骨细胞等)特异性地敲除Bmp1和Tll1基因。在另一项背靠背的研究中, Wang等^[15]构建了可诱导的Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠模型(UBC-CreER^{T2}; Bmp1^{flox/flox}; Tll1^{flox/flox}), 并通过注射他莫

昔芬控制诱导基因敲除的时间,实现了在小鼠出生后特异时间点同时敲除Bmp1和Tll1基因。双方的实验结果均发现,双基因敲除小鼠牙本质发育缺陷,未矿化的前期牙本质层明显增宽,髓腔增大,推测其可能机制为Bmp1和Tll1基因的缺失阻碍了对牙本质的主要蛋白成分I型胶原的酶切作用,使得I型胶原不能被激活,从而造成了牙本质发育的缺陷。同时,双基因敲除小鼠还伴有轻微OI的表现,即牙槽骨的发育缺陷和牙周膜内胶原纤维含量的降低。

值得注意的是,除了参与胶原蛋白的酶切加工,BMP1/TLD蛋白酶家族也参与了重要的牙本质非胶原蛋白的生物合成,主要包括牙本质基质蛋白(dentin matrix protein, DMP)1和牙本质涎磷蛋白(dentin sialophosphoprotein, DSPP)。DMP1最初是从大鼠牙本质中分离提取而来,随后被发现在骨和多种软组织中均有表达。DMP1是一种细胞外酸性磷酸化蛋白,在体内以前体形式合成,通过蛋白酶水解成相对分子质量为37 000的N端片段与相对分子质量为57 000的C端片段而发挥功能。研究发现,BMP1/TLD蛋白酶家族参与了DMP1的酶切加工和生物合成过程^[16],而DMP1又在成牙本质细胞和成骨细胞的分化和成熟过程中必不可少,对于牙本质、骨组织的生长发育都起至关重要的作用^[17]。Dmp1基因敲除小鼠牙本质发育出现明显缺陷,表现为前期牙本质层增宽,牙髓腔增大,牙本质矿化程度低,牙本质矿物质沉积速率明显减慢,牙本质小管系统异常^[18],以上表型与Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠类似。Wang等^[15]的研究进一步发现,Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠成牙本质细胞层和牙槽骨内DMP1表达量均显著下降。TRAP染色结果显示,基因敲除小鼠牙槽骨内TRAP阳性的破骨细胞数量明显减少,其原因可能为基因敲除小鼠牙槽骨内DMP1表达量的急剧减少引起骨细胞功能缺陷,从而影响破骨细胞的激活。破骨细胞数量减少也部分解释了Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠的牙齿萌出障碍表型。

BMP1/TLD蛋白酶家族还参与了DSPP的酶切加工,促使DSPP成为成熟的牙本质涎蛋白(dentin sialoprotein, DSP)和牙本质磷蛋白(dentin phosphoprotein, DPP)。DSP和DPP对钙离子具有很高的亲和力,可调节牙本质矿化的速度和位点^[19-21]。DSPP作为牙本质基质内含量仅次于I型胶原的蛋白成分,其蛋白水解过程对于牙本质的矿化起着关键作用^[22-24]。Gibson等^[25]通过敲除小鼠Dsp基因后发现牙本质层明显变薄,髓腔增大。Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠与Dsp基因敲除小鼠相似的牙本质发育缺陷表型提示BMP1/TLD蛋白酶家族可能通过参与DSPP

的酶切加工过程调控牙本质的矿化。以上猜想也通过Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠DSP表达量显著降低得到了进一步证实^[15]。

4 BMP1/TLD蛋白酶对骨发育的影响

4.1 在骨组织中的表达分布

Scott等^[9]的研究发现,Bmp1、Tld和Tll1在胎龄15.5 d小鼠的软骨膜及肌腱等部位均有表达,其中Tll1的分布较Bmp1和Tld局限,且其表达量也更低,而Tll2的表达分布不同于其他3个家族成员,仅见于骨骼肌和中枢神经系统中。

随后,通过对出生后21 d的小鼠股骨进行分析发现,Tld在骨骺及干骺端的骨化中心均有表达。与之相比,Bmp1的分布则更为广泛,除以上部位以外,其在骺软骨中也有表达,表明BMP1可能在骺软骨的发育中发挥着更为重要的作用。而Tll1主要在骨膜和软骨膜中表达,其在骨化中心的表达量要低于Bmp1和Tld。

4.2 在骨发育中的作用及机制

OI是一类罕见遗传性疾病,发病率为1/15 000~1/20 000,临床表现有复发性骨折、广泛性骨畸形、骨质疏松和Wormian骨等^[26-27]。1979年Sillence等^[28]根据临床和影像学表现将OI按照严重程度依次分为从轻微到致死的4种类型。随后,Marini等^[29]结合Sillence分类法并分析胶原蛋白合成的缺陷程度,将OI分类进行了改良:I型(轻微型)为仅有胶原量的减少而结构正常,而II型(致死型)、III型(严重型)和IV(中度型)为编码胶原蛋白的基因发生突变且引起了胶原结构的异常。

在很长一段时间里,研究者们均认为OI的发病机制是编码I型胶原 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 链的Col1A1和Col1A2基因发生了常染色体显性突变^[30]。但是近年来研究发现,部分OI病例与BMP1基因突变密切相关。BMP1基因的突变导致由其编码的BMP1和TLD蛋白酶合成受阻,从而影响前胶原C端前肽的水解切除,引起胶原排列紊乱。同时,BMP1基因突变还可导致胶原原纤维调节因子饰胶蛋白聚糖的合成障碍,进一步加剧了胶原纤维的生物合成缺陷^[3,31-33]。有趣的是,BMP1基因突变所导致的OI临床症状较I型胶原缺陷引起的OI更为严重,原因可能是BMP1/TLD蛋白酶不仅对I型胶原的C端前肽具有水解作用,还能对其他前胶原发挥酶切作用,并且能激活交联的引发剂——赖氨酰氧化酶。

Muir等^[34]利用条件性基因敲除技术,研究Bmp1和Tll1基因对小鼠骨骼系统生长发育的影响,结果

发现, Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠体型明显小于对照组, 平均体重仅为对照组小鼠的73%, 身长比对照组短13%, 股骨长度较对照组短5%; 股骨弯曲试验结果显示, Bmp1/Tll1双基因敲除小鼠骨质较对照组更为脆弱, 符合典型的OI临床特征; 屈服强度试验结果显示, 基因敲除小鼠骨韧性下降, 这一表现也与OI相符。其可能的机制为, 骨的拉伸强度主要由I型胶原纤维提供, Bmp1和Tll1基因的缺失导致I型胶原纤维的合成障碍, 且I型胶原纤维又与构成骨矿化的纳米晶体成核和生长密切相关, 继而引起基因敲除小鼠骨组织的矿化缺陷。在该实验中研究者还观察到, 基因敲除小鼠股骨提取物中DMP1水解后产生的C端片段减少, 因此推测BMP1/TLD蛋白酶家族还参与了骨组织中对非胶原蛋白DMP1的酶切作用, 进一步影响了骨组织的矿化^[35]。

5 总结与展望

综上所述, BMP1/TLD蛋白酶家族在牙和骨等硬组织发育中均发挥着重要的作用, 深入探究其作用机制将为相关基因缺陷疾病的临床干预提供新思路。目前的研究主要关注BMP1/TLD蛋白酶家族在细胞外基质酶切加工中的作用, 随着越来越多酶切底物的发现, BMP1/TLD蛋白酶在硬组织发育中的作用机制还有待进一步的拓展。具体来说, 已有研究初步证实BMP1/TLD蛋白酶家族参与多种信号分子的激活: 1) 通过酶切BMP2/4的拮抗剂腱蛋白, 进而激活BMP信号通路^[36]; 2) 通过剪切TGF- β 结合蛋白活化TGF- β 1。TGF- β 1是一种分泌型多肽, 可影响细胞的增殖、分化等多种功能^[37]; 3) 通过酶切胰岛素样生长因子结合蛋白3激活IGF。IGF在有丝分裂、机体生长、代谢等中均发挥重要作用^[38]。但是, 各信号通路在BMP1/TLD蛋白酶家族相关的基因缺陷疾病中的具体作用机制尚未明确, 这将是未来的重点研究方向之一。另一方面, 目前所取得的研究成果对于BMP1基因突变后不同个体间硬组织发育缺陷临床表现的巨大差异尚不能做出合理的解释, 也有待于更深入研究的开展。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities[J]. *Science*, 1988, 242(4885): 1528-1534.
- [2] Bond JS, Beynon RJ. The astacin family of metalloendopeptidases[J]. *Protein Sci*, 1995, 4(7): 1247-1261.
- [3] Valencia M, Caparrós-Martin JA, Sirerol-Piquer MS, et al. Report of a newly indentified patient with mutations in BMP1 and underlying pathogenetic aspects[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(5): 1143-1150.
- [4] Vadon-Le Goff S, Hulmes DJ, Moali C. BMP-1/tolloid-like proteinases synchronize matrix assembly with growth factor activation to promote morphogenesis and tissue remodeling[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 14-23.
- [5] Zhang H, Jani P, Liang T, et al. Inactivation of bone morphogenetic protein 1 (Bmp1) and tolloid-like 1 (Tll1) in cells expressing type I collagen leads to dental and periodontal defects in mice[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(2): 83-98.
- [6] Ge GX, Greenspan DS. Developmental roles of the BMP1/TLD metalloproteinases[J]. *Birth Defect Res C*, 2006, 78(1): 47-68.
- [7] Lee SJ. Genetic analysis of the role of proteolysis in the activation of latent myostatin[J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e1628.
- [8] Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy[J]. *Annu Rev Biochem*, 1995, 64: 403-434.
- [9] Scott IC, Blitz IL, Pappano WN, et al. Mammalian BMP-1/Tolloid-related metalloproteinases, including novel family member mammalian Tolloid-like 2, have differential enzymatic activities and distributions of expression relevant to patterning and skeletogenesis[J]. *Dev Biol*, 1999, 213(2): 283-300.
- [10] Cassia A, Aoun G, El-Outa A, et al. Prevalence of dentinogenesis imperfecta in a French population[J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2017, 7(2): 116-119.
- [11] Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity[J]. *Arch Oral Biol*, 1973, 18(4): 543-553.
- [12] Li F, Liu Y, Liu H, et al. Phenotype and genotype analyses in seven families with dentinogenesis imperfecta or dentin dysplasia[J]. *Oral Dis*, 2017, 23(3): 360-366.
- [13] Beltrame AP, Rosa MM, Noschang RA, et al. Early rehabilitation of incisors with dentinogenesis imperfecta type II—case report[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2017, 41(2): 112-115.
- [14] 丁农乐, 杨正, 刘敏, 等. 牙本质发生不全II型的研究现状[J]. *国际口腔医学杂志* 2009, 36(2): 215-217.
Ding NL, Yang Z, Liu M, et al. Research actuality of the dentinogenesis imperfecta type II [J]. *Int J Stomatol*, 2009,

- 36(2): 215-217.
- [15] Wang J, Feng JQ. Signaling pathways critical for tooth root formation[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(11): 1221-1228.
- [16] Steiglitz BM, Ayala M, Narayanan K, et al. Bone morphogenetic protein-1/Tolloid-like proteinases process dentin matrix protein-1[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(2): 980-986.
- [17] Qin C, D'Souza R, Feng JQ. Dentin matrix protein 1 (DMP1): new and important roles for biomineralization and phosphate homeostasis[J]. *J Dent Res*, 2007, 86(12): 1134-1141.
- [18] Ye L, MacDougall M, Zhang SB, et al. Deletion of dentin matrix protein-1 leads to a partial failure of maturation of predentin into dentin, hypomineralization, and expanded cavities of pulp and root canal during postnatal tooth development[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 19141-19148.
- [19] von Marschall Z, Fisher LW. Dentin sialophosphoprotein (DSPP) is cleaved into its two natural dentin matrix products by three isoforms of bone morphogenetic protein-1 (BMP1) [J]. *Matrix Biol*, 2010, 29(4): 295-303.
- [20] Zhu QL, Prasad M, Kong H, et al. Partial blocking of mouse DSPP processing by substitution of Gly(451)-Asp(452) bond suggests the presence of secondary cleavage site(s)[J]. *Connect Tissue Res*, 2012, 53(4): 307-312.
- [21] Ritchie HH, Yee CT, Tang XN, et al. DSP-PP precursor protein cleavage by tolloid-related-1 protein and by bone morphogenetic protein-1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41110.
- [22] Zhu QL, Gibson MP, Liu QL, et al. Proteolytic processing of dentin sialophosphoprotein (DSPP) is essential to dentinogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(36): 30426-30435.
- [23] Arnold P, Koopmann L, Peters F, et al. Deficiency of the DSPP-cleaving enzymes meprin α and meprin β does not result in dentin malformation in mice[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(2): 351-358.
- [24] Yamamoto R, Oida S, Yamakoshi Y. Dentin sialophosphoprotein-derived proteins in the dental pulp[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(8): 1120-1127.
- [25] Gibson MP, Zhu Q, Liu Q, et al. Loss of dentin sialophosphoprotein leads to periodontal diseases in mice[J]. *J Periodont Res*, 2013, 48(2): 221-227.
- [26] Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta[J]. *Lancet*, 2016, 387(10028): 1657-1671.
- [27] Martínez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martín JA, et al. Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta[J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(2): 343-350.
- [28] Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity[J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1979, 15(5B): 113-129.
- [29] Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans[J]. *Hum Mutat*, 2007, 28(3): 209-221.
- [30] Akhlaghi N, Eshghi AR, Mohamadpour M. Dental management of a child with dentinogenesis imperfecta: a case report[J]. *J Dent (Tehran)*, 2016, 13(2): 133-138.
- [31] Pollitt RC, Saraff V, Dalton A, et al. Phenotypic variability in patients with osteogenesis imperfecta caused by BMP1 mutations[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(12): 3150-3156.
- [32] Syx D, Guillemin B, Symoens S, et al. Defective proteolytic processing of fibrillar procollagens and procollagen due to biallelic BMP1 mutations results in a severe, progressive form of osteogenesis imperfecta[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(8): 1445-1456.
- [33] Sangsin A, Kuptanon C, Srichomthong C, et al. Two novel compound heterozygous BMP1 mutations in a patient with osteogenesis imperfecta: a case report[J]. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 25.
- [34] Muir AM, Ren YS, Butz DH, et al. Induced ablation of Bmp1 and Tll1 produces osteogenesis imperfecta in mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(12): 3085-3101.
- [35] Eyre DR, Weis MA. Bone collagen: new clues to its mineralization mechanism from recessive osteogenesis imperfecta[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4): 338-347.
- [36] Pappano WN, Steiglitz BM, Scott IC, et al. Use of Bmp1/Tll1 doubly homozygous null mice and proteomics to identify and validate *in vivo* substrates of bone morphogenetic protein 1/tolloid-like metalloproteinases[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(13): 4428-4438.
- [37] Ge GX, Greenspan DS. BMP1 controls TGFbeta1 activation via cleavage of latent TGFbeta-binding protein[J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(1): 111-120.
- [38] Kim B, Huang GR, Ho WB, et al. Bone morphogenetic protein-1 processes insulin-like growth factor-binding protein 3[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(33): 29014-29025.

(本文编辑 张玉楠)