

生长分化因子 11: TGF- β 超家族的新成员*

李倩 郝志明**

(西安交通大学医学院第一附属医院, 西安 710061)

摘要 生长分化因子 11(growth differentiation factor 11, GDF11), 是新近发现的 TGF- β 超家族成员, 属于 BMPs 亚家族的一种分泌性蛋白. 在早期胚胎发育中, GDF11 通过负性调节作用, 参与包括骨骼、肾脏、胰腺、视网膜、嗅神经等组织器官的形成和分化, 是胚胎正常发育不可或缺分子. 近年来研究发现, GDF11 有明显的改善大脑认知、逆转心肌肥厚、改善骨骼肌代谢等功能, 显示出 GDF11 广泛的生物学活性和潜在的应用价值. 然而, 一项最新的研究报道得出与此相反的结果. 本文从 GDF11 的发现、研究历程、结构、表达及表达调控、信号传导通路和功能方面概括 GDF11 的基本情况与研究现状, 为今后的研究提供思路.

关键词 GDF11, 胚胎发育, 衰老

学科分类号 Q5, Q7, R3

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0029

生长分化因子 11(growth differentiation factor 11, GDF11), 又称为骨形态发生蛋白 11 (bone morphogenetic proteins 11, BMP11), 属于转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族的一种分泌性蛋白. TGF- β 超家族分子广泛存在于从线虫到哺乳类动物之中, 通过调节细胞增殖、分化、黏附、移行及凋亡, 诱导软骨形成、分化, 在生物整体及各种器官的发育、损伤后修复中起着重要作用, 也参与多种病理过程. 作为 TGF- β 超家族成员, GDF11 在胚胎发育中也发挥着举足轻重的作用. 新近的研究还发现 GDF11 具有明显的抑制甚至逆转心脏、骨骼肌等器官老化, 改善大脑认知的作用, 这些都强烈提示了 GDF11 在抗衰老中的潜在应用价值.

1 GDF11 的发现和研究历程

从 GDF11 发现至今的 15 年内, 随着研究工作的不断深入, GDF11 一系列的生物学特性被逐渐认识.

1999 年, Nakashima 等^[1]根据 BMPs 和 GDFs 保守序列的成熟区设计简并引物, 以大鼠切牙髓 RNA 作为模板进行逆转录 PCR, 扩增出 1 段约 280 bp 的产物, 克隆后鉴定其属于 BMP/TGF- β 超

家族的一个新成员, 并将其命名为 *gdf11*.

同年, Gamer 等^[2]利用编码富含半胱氨酸的人 BMP-7 成熟区的核苷酸序列(1081~1392)作探针, 通过低严谨度筛选(a low stringency screen)牛基因组文库的方法分离并鉴定了牛 *gdf11* 全长编码序列. 然后根据牛 *gdf11* 设计寡核苷酸引物, 以 PCR 法从人类基因组文库扩增获得人 *gdf11* cDNA 序列, 再利用已得到的人特异性 *gdf11* 核苷酸序列做探针, 从人类基因组文库中获得人 *gdf11* 完整的基因序列.

也是在 1999 年, McPherron 等^[3]发现, *gdf11*^{-/-} 的小鼠脊椎骨发生同源异型改变, 造成小鼠胸腰椎数目增多, 表明 GDF11 与小鼠骨骼模式的正确形成密切相关.

2001 年, Gamer 等^[4]报道 GDF11 对骨骼肌细胞的生成起负调节作用.

2002 年, Nakashima 等^[5]发现 GDF11 可以诱导牙本质涎蛋白(dentin sialoprotein, DSP)的表达.

* 国家自然科学基金资助项目(81170383).

** 通讯联系人.

Tel: 18991232223, E-mail: haozhm66@126.com

收稿日期: 2015-01-25, 接受日期: 2015-06-11

同年, Oh 等^[9]证明 GDF11 通过结合 ActR II A (activin type II receptor A)和 ActR II B(activin type II receptor B)受体, 进而磷酸化 Smad2, 参与脊椎形成。

2003 年, Wu^[7]、Esquela 等^[8]相继发现, 在小鼠胚胎发育中, GDF11 负性调控嗅上皮的神经发生, 参与肾脏形成。

2004 年, Harmon 等^[9]发现, GDF11 调节胰岛祖细胞的数量, 参与祖细胞向成熟 β 细胞的分化。

2005 年, Kim 等^[10]报道 GDF11 调控胎鼠视网膜的发育。

2006 年, Andersson 等^[11]发现, TGF- β 超家族 I 型受体中的 ALK5 参与 GDF11 的信号传导过程。

2008 年, Souza 等^[12]证实 GDF11 与肌肉生长抑制素(myostatin, GDF8)共同调节肌肉生长。

2010 年, Szláma 等^[13]发现, WFIKKN1(WAP, Kazal, immunoglobulin, Kunitz and NTR domain-containing protein 1 或称 growth and differentiation factor-associated serum protein 2, GASP2) 和 WFIKKN2(WAP, Kazal, immunoglobulin, Kunitz and NTR domain-containing protein 2 或称 growth and differentiation factor-associated serum protein 1, GASP1)是 GDF8 和 GDF11 的天然拮抗物。

2013 年, Loffredo 等^[14]通过联体生活系统(即用手术把老年小鼠与年轻小鼠的血液循环系统连接在一起)及蛋白质筛选技术, 显示 GDF11 可以逆转小鼠的增龄性心肌梗厚。

2014 年, Katsimparidi 等^[15]报道 GDF11 还有明显的改善骨骼肌结构、功能以及大脑认知的作用。

2015 年, Egerman 等^[16]的最新研究报道对以往认为的 GDF11 促进骨骼肌再生功能提出质疑。

2 GDF11 的结构

人、小鼠、大鼠的 *gdf11* 分别定位于 12q13.12、10 号和 7 号染色体。人 *gdf11* 包含 4 个外显子和 3 个内含子。*gdf11* 编码蛋白质具有 BMPs 家族成员的共同特征: 有分泌型的信号肽序列; 成熟区邻近信号肽处有由 4 个氨基酸(RSRR)组成的蛋白酶加工位点; 羧基端有 7 个高度保守的半胱氨酸残基。GDF11 的成熟过程与 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 及 GDF8 相似。人的 GDF11 前体蛋白包含 407 个氨基酸, 分为信号肽、N 端区的前肽和 C 端区的成熟肽三部分。前体蛋白合成后, 经信号肽引导至内质网, 在内质网信号肽酶水解去

除 N 端 24 aa 信号肽后, 剩余肽链被转运至高尔基体中, 由枯草蛋白酶样原蛋白转化酶(subtilisin-like proprotein convertases, SPCs)家族中的 furin 蛋白酶(也称为 paired basic amino acid cleaving enzyme, PACE)在 RSRR 蛋白酶加工位点进行剪切, 切割后的 N 端前肽(25~298aa)和 C 端成熟肽(299~407aa)以非共价键的形式结合形成复合体(latent complex)。在细胞外, 此复合体再由 BMP1/Tolloid 样蛋白水解酶进行剪切, 形成的 C 端区即为成熟的 GDF11 分子^[17-18](图 1)。GDF11 单体有 109aa, 7 个半胱氨酸残基中 6 个位于一个被称为半胱氨酸结(cystein knot)的结构中, 形成 3 个分子内二硫键, 而第 73 位半胱氨酸残基参与形成分子间二硫键, 将两个单体连接形成同源二聚体。第 94 位氨基酸是 GDF11 潜在的糖基化位点, 有关 GDF11 有无翻译后修饰, 是否与此糖基化位点有关, 目前尚不清楚。

GDF11 氨基酸组成在物种间的保守性很强, 各物种间差异性很小。人、小鼠 GDF11 的氨基酸序列一致率高达 99.5%。猪 GDF11 的氨基酸序列与人、小鼠、大鼠、牛、马、兔、斑马鱼 GDF11 氨基酸序列同源性分别为 99.10%、99.10%、99.10%、99.40%、99.10%、98.80%、78.82%。GDF11 与同家族其他成员也有一定的同源性, 其中, GDF11 与 GDF8 的同源性最高, 在小鼠中这两种蛋白分子成熟区氨基酸同源性高达 90%, 而在大鼠中为 88%^[1]。

3 GDF11 的表达及表达调控

在哺乳动物的胚胎发育过程中, GDF11 先后在尾芽、肢芽、背根神经节、脊索背侧区、成齿质细胞、嗅上皮、视网膜和脑的特定区域(海马、纹状体、视前区、下丘外层、小脑浦肯野细胞层等)、前肠及后肾间充质中表达。通过鼠胚全标本包埋原位杂交(whole mount in situ hybridization)发现, 发育 8.5~12.5 天的鼠胚, GDF11 主要在胚体的尾芽、四肢和背部神经组织三个区域表达。14.0~16.0 天时, GDF11 除在脊髓和神经节中继续表达外, 在肾脏中也可检测到 GDF11 的存在^[1]。胎鼠视网膜中 GDF11 的表达与视网膜神经节细胞分化同步, 始于 12.5 天, 15.5 天达到峰值, 自此至出生后第一天, 整个视网膜区域内包括原始神经母细胞层均可检测到 GDF11 的表达。

在成年动物及人类, GDF11 的研究尚少。大部分研究发现, 小鼠肾脏中 GDF11 的表达量自出

生后便开始下降，随年龄增长，小鼠血液中 GDF11 含量也逐渐降低，提示 GDF11 的表达存在时间特异性。但对此也有相反的报道^[16]。虽然在人类血清中也可以检测到 GDF11，但是其组织来源及分布尚不清楚^[19]。免疫组织化学法可在分泌期人子宫内膜中检测到 GDF8 及 GDF11，培养的人子宫内膜基质细胞也有 GDF11 的表达^[20]。

4 GDF11 的受体及信号传导通路

TGF- β 超家族成员的受体均为膜表面的 I 型和 II 型丝氨酸 / 苏氨酸受体。当与配体结合后，II 型受体的磷酸化激酶活性被激活，二聚体状态下的 I 型受体和 II 型受体发生“桥连”，形成活化的异四聚体受体复合物。继而，I 型受体被磷酸化，I 型受体再磷酸化富含丝氨酸的 R-Smad，R-Smad 与 Smad4 形成多聚复合物，穿过核膜进入细胞核，在其他转录因子的协同下，参与对不同目标基因表达的调控^[21-22]。研究表明，I 型受体家族中的 ALK4、ALK5 及 ALK7 主要磷酸化 Smad2、Smad3，介导 TGF- β 样的信号途径，配体包括 TGF- β s、激活素 (activin)、nodals、GDF8 等；BMP2、BMP4、BMP7、GDF5 等 BMP/GDF 样配体与 I 型受体家族中的 ALK2、ALK3 及 ALK6 结合，最终磷酸化 Smad1、Smad5、Smad8，介导 BMP 样的信号通路^[1]。TGF- β 样及 BMP 样的信号通路之间，存在相互的拮抗作用^[23]。

研究认为，GDF11 的信号通路与 TGF- β 超家族中的 GDF8 及 activin 相似，即 GDF11 首先结合 II 类受体中的 ActR II A 或 ActR II B，激活 I 类受体中的 ALK4、ALK5 或 ALK7，所形成的受体复合物再磷酸化 Smad 蛋白中的 Smad2/3，进而活化 Smad4，一同被转运入细胞核，与细胞核内的辅助因子结合共同调节靶基因的转录^[6, 23-25](图 1)。ActR II B^{-/-} 的胎鼠出现与 *gdf11*^{-/-} 类似的肾脏、中轴骨、胃、脾脏等器官形成障碍，印证了 GDF11 信号传导对 ActR II B 受体的依赖性^[6, 8]。

WFIKKN1 和 WFIKKN2 是两个密切相关的分泌性多肽蛋白质，包括多个功能结构域。研究表明，WFIKKN1 和 WFIKKN2 均能与未成熟或成熟的 GDF8、GDF11 结合，干扰 GDF8 及 GDF11 的生物学作用^[13, 26]，可能的机制是 WFIKKN1、WFIKKN2 通过其 follistatin 和 NTR 结构域与 GDF8、GDF11 前肽作用，干扰 GDF8、GDF11 的成熟，进而影响 GDF8、GDF11 与 I 型和 II 型受体

的结合^[27]。也有文献报道，剪切前的 N 端区前肽也有抑制成熟 GDF11 活性的作用^[28-29]。

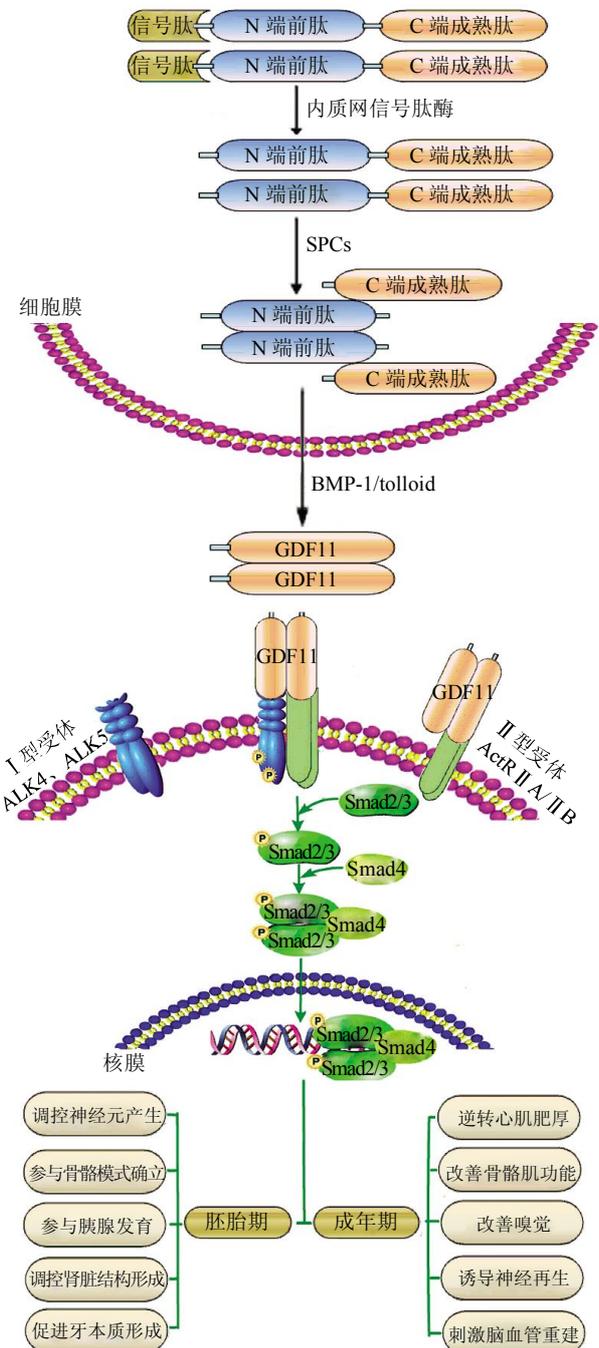


Fig. 1 The structure, signal transduction pathways and functions of GDF11

图 1 GDF11 的结构、信号通路及功能

5 GDF11 的功能

GDF8 与 ActR II B 受体结合，通过负性调控方

式, 控制肌纤维的数量及大小^[24], 而 GDF11 与 GDF8 同源性最高, 且信号通路相似, 也表现出类似的负性调控机制^[19]. 目前报道的 GDF11 的功能有以下方面:

5.1 调控胚胎期神经、骨骼、胰腺、肾脏、牙齿等组织器官的发育

GDF11 负性调控嗅感觉神经元 (olfactory receptor neurons, ORNs) 的数量. ORNs 的产生有多条途径参与, 其中, 神经元前体细胞 (immediate neuronal precursors, INPs) 既可以自我更新, 也能分化成 ORNs. 嗅上皮神经元及前体细胞均可表达 GDF11 及其受体. GDF11 通过抑制 INPs 细胞周期进展, 降低 INPs 分化为 ORNs 的比例, 从而负性调节 ORNs 的数量^[20]. 有人提出, 与脊髓调控相似, GDF11 对嗅感觉上皮的作用是通过诱导增加 p27Kip1 实现的. 卵泡抑素 (follistatin, FST) 作为 GDF11 的抑制剂, 同 GDF11 一样, 在小鼠嗅神经发育区域表达, 在 *FST*^{-/-} 的小鼠中, 神经发生明显降低, 表明 FST 通过抑制 GDF11 信号转导, 与 GDF11 共同参与 INPs 与 ORNs 之间的动态平衡^[7].

GDF11 也通过负性调节的方式参与胎鼠视网膜发育, 但是作用机制有所不同. 在对视网膜的调节中, 在 FST 敲除或含无效等位基因 *gdf11* 的纯合子小鼠中, 祖细胞的增殖数目并未受到影响, 提示 GDF11 是通过调控祖细胞的分化潜能发挥生物学活性, 即在视网膜前体细胞分化为特定细胞类型的时期, GDF11 发挥作用调节各种细胞类型的相对数目, 主要控制视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs)、光感受细胞、无长突细胞三类成熟细胞的数量, 而非控制祖细胞的数量^[10].

在脊椎动物胚胎发育过程中, GDF11 通过结合 ActR II A 及 ActR II B 作用于 Hox 基因 (homeotic genes), 在骨骼模式的确立中起重要作用, 它能使脊柱按其所在的位置发生相应的转化. *gdf11*^{-/-} 的纯合小鼠表现出胸腰椎数目的增加^[6], 抑制 GDF11 的功能可以造成骨骼的前/后轴向异常, 且作用具有剂量依赖性, 如 *gdf11*^{-/-} 小鼠表型症状比 *gdf11*^{-/-} 小鼠轻^[3]. 在 $\alpha 1(I)$ 型胶原启动子的调控下, 通过促使转基因小鼠在骨骼内特异性地过度表达 GDF11 前肽, 研究人员发现, 这种转基因小鼠的第七颈椎突变为胸椎, 形成了异位肋骨^[28], 而且相较于正常的对照组, 转基因小鼠骨的矿物质含量及骨密度都显著升高. I 型胶原 $\alpha 1$ 、骨钙素、碱性磷酸酶、*phex* (phosphate regulating gene with homologies to

endopeptidases on the x-chromosome) 等成骨细胞的标记物明显升高, 提示 GDF11 前肽促进骨化的作用是通过刺激成骨细胞活性实现的^[31]. GDF11 还可以促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化, 降低向脂肪细胞分化的比例, 从而维持骨含量, 减少骨质疏松症的发生^[32].

GDF11 参与胰腺的发育过程. 相较于同窝出生的野生型胎鼠, *gdf11*^{-/-} 的胎鼠在发育到第 18 天的时候, 胰腺组织小 2 倍, 表现为外分泌组织的发育不全, 同时, NGN3⁺ 的胰腺祖细胞增加了 4 倍, 而内分泌细胞的成熟以及 α 和 β 细胞的比例看似正常, 导管结构也未受影响^[33]. 但也有研究指出, *gdf11*^{-/-} 小鼠 β 细胞受损, α 细胞增加, 胰高血糖素产生增多^[29], 出现这种矛盾结果的原因及机制尚不清楚. 但 NGN3⁺ 的胰腺祖细胞数量的增加, 提示 GDF11 可能参与调节胰岛祖细胞的数量, 甚至有可能参与祖细胞向成熟 β 细胞的分化. 类似的现象及胰岛细胞表型在缺乏 *Smad2* 的小鼠中也可以观察到^[8], 提示 GDF11 在信号通路中与 *Smad2* 的相关性.

GDF11 诱导输尿管芽的形成, 参与肾脏正确结构的构建. *gdf11*^{-/-} 的鼠胚大部分表现出双侧肾脏的缺失. 对于哺乳动物, 后肾是出生后行使功能的肾脏. 后肾形成过程中, 在后肾间充质分泌的胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 的诱导下, 中肾导管尾端向背侧长出一个上皮性的盲管, 称为输尿管芽. 输尿管芽顶端侵入后肾间充质, 和后肾间充质相互诱导, 按时空顺序依次表达相应基因, 释放细胞因子、细胞外基质和黏附分子等, 促使后肾发育成熟^[21]. 组织学检查可见 *gdf11*^{-/-} 的小鼠在后肾发育阶段输尿管芽的形成障碍, 后肾间充质中 GDNF 表达减少. 给 *gdf11*^{-/-} 的鼠胚泌尿生殖道中添加 GDNF 蛋白, 可诱导输尿管芽沿沃尔夫氏管的异位生长. 由此推测, *gdf11* 可能通过调控后肾间充质中 GDNF 的表达, 进而引导输尿管芽从沃尔夫氏管中起始生长^[8].

GDF11 诱导牙本质蛋白的分泌, 促进牙本质的形成. 牙本质的形成是由成牙本质细胞完成的, 成牙本质细胞分化形成后, 开始产生牙本质的有机基质, 包括: 牙本质磷蛋白 (dentin phosphoprotein, DPP)、牙本质涎蛋白 (dentin sialoprotein, DSP)、牙本质涎磷蛋白 (dentin sialophosphoproteins, DSPP) 及一些生长因子及金

属蛋白酶。其中 DPP、DSP 和 DSPP 属于牙本质特异性蛋白。GDF11 在终末分化的成牙本质细胞中表达。体外组织培养发现，GDF11 可以诱导 DSP 分泌，运用电转染技术将含 GDF11 cDNA 的质粒导入牙乳头来源的间充质细胞中，可检测到 DSP 的表达^[9]。通过活体实验也发现 GDF11 在犬齿牙髓的伤口愈合中可以诱导修复性牙本质的形成^[34]。

5.2 改善增龄性心肌肥厚、骨骼肌结构功能以及大脑认知能力

近年来，GDF11 在某些老年疾病的研究中有了令人兴奋的发现。

2013 年，Loffredo 等^[14]证实采用联体生活系统 4 周后，老年小鼠肥厚的心肌细胞发生了表型的“年轻化”，心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)和脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)转录水平明显下降，并且这种改变没有性别的差异。还有研究发现，联体生活可改善老年小鼠的肌肉结构和功能特性，提高乳酸清除能力，使肌肉强度、握力和耐力等运动能力增加，甚至恢复肌肉干细胞的基因完整性^[35]。联体生活还可改善老年小鼠血管功能，增加脑血流，刺激室管膜下区神经干细胞(subventricular zone, SVZ)增殖，促进嗅觉神经的再生，使得老年小鼠嗅觉提高，认知功能明显改善^[35]。这些研究结果强烈提示年轻小鼠血液内含有的某种物质具有“抗衰老”作用。研究人员利用蛋白质筛选技术试图从年轻小鼠血液内分离这种“抗衰老因子”，结果发现老年小鼠和年轻小鼠血液中 GDF11 水平存在明显差异。为证实 GDF11 的作用，给老年小鼠注射 rGDF11 后，老年小鼠心脏重量与胫骨长度的比值(heart weight to tibia length ratio, HW/TL ratio)明显降低，心脏质量减轻，心肌细胞明显变小^[14]，ANP 及 BNP 水平也显著降低，与心脏舒张功能相关的肌浆 / 内质网钙 ATP 酶(SERCA-2)转录水平明显升高^[36]。强烈提示 GDF11 可能就是寻找的“抗衰老因子”。进一步研究发现 GDF11 对压力超负荷造成的心肌肥厚没有明显的逆转作用^[14]，表明 GDF11 对衰老心肌的特异性作用。而给予 GDF11 后，也可以重复出联体生活系统研究中发现的老年小鼠发生的骨骼肌、中枢神经系统结构、功能改善的作用，给予 GDF11 后，能刺激大脑新生血管形成和神经元生长，激活干细胞修复肌肉损伤^[36-38]。这些研究结果提示 GDF11 或许能成为舒张性心力衰竭、阿尔茨海默病等不可逆的老年致命性疾病新的治疗方法。

然而，2015 年最新的一项研究报道却对 GDF11 的抗衰老作用提出质疑。由诺华生物医学研究所 Glass D 领导的研究团队通过使用特异性更高的试剂测定 GDF11 的浓度发现，GDF11 水平在老年小鼠和人类血清中均呈现增加的趋势，而且大鼠肌肉中 GDF11 mRNA 表达水平也与年龄呈正相关，而不是先前报道的随年龄增加而减少。给骨骼肌损伤的小鼠定期注射重组 GDF11 也并没有改善骨骼肌功能，反而通过抑制肌肉的自我恢复能力，使病情恶化，这个结果与之前的研究出现了明显的矛盾。该组研究者认为，先前实验中所采用的检测 GDF11 浓度的方法特异性低，不能严格区分 GDF11 和与其同源的其他分子如 GDF8，以致出现了血清 GDF11 水平随年龄而降低的错误结果，而该研究组使用了特异性更高的方法，得出的结果更为可靠，而且理论上，GDF11 与 GDF8 的同源性很高，有相似的信号传导过程，而 GDF8 的作用是通过负性调控方式，阻止肌肉干细胞分化为成熟的肌肉细胞，这与实验发现的 GDF11 可以促进老年小鼠骨骼肌修复这一结论不符。该研究组认为，应该通过阻断 GDF11 来修复肌肉损伤，而不是补充 GDF11^[16]。这个结果使 GDF11 在心脏、神经系统方面的作用也受到了同样的质疑。GDF11 这一个分子是否真的能够有效地逆转心肌肥厚、改善骨骼肌功能、改善认知，尚需更多的研究来证实。

5.3 GDF11 参与某些疾病的发生发展

GDF11 与人类疾病的关系，目前研究尚少。

GDF11 可能参与肿瘤的发生及发展。有研究者通过实时定量逆转录 PCR(quantitative real-time reverse transcription-PCR)对 130 例结直肠癌患者的癌组织分析发现，50% 的患者癌组织 GDF11 mRNA 的表达相比正常组织显著升高，GDF11 高表达的结直肠癌比低表达者更易出现淋巴结转移，预后也差^[39]，提示 GDF11 与结直肠癌的发生发展相关，并且，GDF11 也有望成为肿瘤转移及预后的标志。

GDF11 可能参与某些遗传性疾病的发生。视盘先天性小凹、视盘缺损、牵牛花样视盘异常具有类似的视神经盘的外观，统称为空洞性视神经盘异常(cavitary optic disc anomaly)，属于视盘的先天性发育异常，这种先天性畸形的形成机制尚不清楚，家族性空洞性视神经盘异常可能属于常染色体显性遗传。研究者采用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)及短串联重复序

列标记(short tandem repeat polymorphism, STR)等技术, 通过对患病家系的遗传连锁分析, 考虑 12 号染色体上 *gdf11*、*neurod4*、*wif1* 三个基因是可能的致病基因, 这个结论也与 GDF11 参与调控视神经的发育相吻合^[40].

6 结 语

以往的研究认为, GDF11 可以明显地逆转老年小鼠的心肌肥厚, 提高嗅觉灵敏度, 增加肌肉耐力和强度, 结果令人振奋, 有望据此开发基于 GDF11 的药物用于治疗包括阿尔茨海默病在内的神经退行性疾病及肌肉系统疾病. 哈佛大学干细胞与再生生物学系 Wagers 和 Rubin 等研究者曾于 2014 年表示, 他们期望能够在 3~5 年内推动 GDF11 进入人类临床试验. 据报道, 基于联体生活系统所带来的抗衰老效果及为避开直接使用 GDF11 所需的严格而繁琐的审批程序, 美国斯坦福大学 Wyss-Coray T 拟开展一项前所未有的临床试验, 将抽取年轻人的血, 提取血浆后输给患有阿尔茨海默病的老人, 旨在观察这些患者的认知障碍是否可以改善^[7]. 但正当人们对此寄予极大期望, 并翘首以盼试验结果之时, Glass D 团队的研究结果给这一试验蒙上了一层阴影. 科学研究总是在曲折中前进, 我们期待更多的研究以澄清 GDF11 与衰老的关系.

除此而外, 关于 GDF11 还有一些令人感兴趣的问题有待研究和验证. 组织、器官纤维化是多种疾病发生发展过程中的重要病理变化之一, 最终必然导致组织、器官功能受损. TGF- β 超家族成员均在不同程度上参与调控组织纤维化. 如 TGF- β 1 是最强的促纤维化细胞因子, 而 BMPs 则有拮抗 TGF- β 1 的作用^[41]. 作为 TGF- β 亚家族成员, GDF11 与 GDF8、activin 有相同的受体, 即结合 ActR II A 或 ActR II B, 通过 TGF- β 样信号通路发挥生物学作用. activin A 是近年发现的具有广泛生物学作用的致炎和致纤维化细胞因子之一, 可以促进肝、心肌、肾脏等器官纤维化^[42]. 至此, 我们有理由推测, GDF11 也有可能参与纤维化的发生发展, 是值得深入研究的课题. 目前 GDF11 与骨代谢的研究主要集中在胚胎发育阶段, 而其对成体动物骨代谢的作用尚缺乏研究. 随着人类寿命延长, 人口老龄化, 增龄相关骨质疏松是严重威胁老年人健康及生活质量的问题之一, 探索 GDF11 对骨代谢的影响也是值得研究的课题, 有可能为骨质疏松

的防治提供线索.

参 考 文 献

- [1] Nakashima M, Toyono T, Akamine A, *et al.* Expression of growth/differentiation factor 11, a new member of the BMP/TGF- β superfamily during mouse embryogenesis. *Mech Dev*, 1999, **80**(2): 185-189
- [2] Gamer L W, Wolfman N M, Celeste A J, *et al.* A novel BMP expressed in developing mouse limb, spinal cord, and tail bud is a potent mesoderm inducer in *Xenopus* embryos. *Dev Biol*, 1999, **208**(1): 222-232
- [3] McPherron A C, Lawler A M, Lee S J. Regulation of anterior/posterior patterning of the axial skeleton by growth/differentiation factor 11. *Nat Genet*, 1999, **22**(3): 260-264
- [4] Gamer L W, Cox K A, Small C, *et al.* Gdf11 is a negative regulator of chondrogenesis and myogenesis in the developing chick limb. *Dev Bio*, 2001, **229**(2): 407-420
- [5] Nakashima M, Mizunuma K, Murakami T, *et al.* Induction of dental pulp stem cell differentiation into odontoblasts by electroporation-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11 (Gdf11). *Gene Ther*, 2002, **9**(12): 814-818
- [6] Oh S P, Yeo C Y, Lee Y, *et al.* Activin type IIA and IIB receptors mediate Gdf11 signaling in axial vertebral patterning. *Genes Dev*, 2002, **16**(21): 2749-2754
- [7] Wu H H, Ivkovic S, Murray R C, *et al.* Autoregulation of neurogenesis by GDF11. *Neuron*, 2003, **37**(2): 197-207
- [8] Esquela A F, Lee S J. Regulation of metanephric kidney development by growth/differentiation factor 11. *Dev Biol*, 2003, **257**(2): 356-370
- [9] Harmon E B, Apelqvist A A, Smart N G, *et al.* GDF11 modulates NGN3⁺ islet progenitor cell number and promotes β -cell differentiation in pancreas development. *Development*, 2004, **131** (24): 6163-6174
- [10] Kim J, Wu H H, Lander A D, *et al.* GDF11 controls the timing of progenitor cell competence in developing retina. *Science*, 2005, **308**(5730): 1927-1930
- [11] Andersson O, Reissmann E, Ibáñez C F. Growth differentiation factor 11 signals through the transforming growth factor-beta receptor ALK5 to regionalize the anterior-posterior axis. *EMBO Rep*, 2006, **7**(8): 831-837
- [12] Souza T A, Chen X, Guo Y, *et al.* Proteomic identification and functional validation of activins and bone morphogenetic protein 11 as candidate novel muscle mass regulators. *Mol Endocrinol*, 2008, **22**(12): 2689-2702
- [13] Szláma G, Kondás K, Trexler M, *et al.* WFIKKN1 and WFIKKN2 bind growth factors TGF β 1, BMP2 and BMP4 but do not inhibit their signalling activity. *FEBS J*, 2010, **277**(24): 5040-5050
- [14] Loffredo F S, Steinhauser M L, Jay S M, *et al.* Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*, 2013, **153**(4): 828-839
- [15] Katsimpari L, Litterman N K, Schein P A, *et al.* Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young

- systemic factors. *Science*, 2014, **344**(6184): 630–634
- [16] Egerman M A, Cadena S M, Gilbert J A, *et al.* GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Metab*, 2015, [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.cmet.
- [17] Li M O, Flavell R A. TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell*, 2008, **134**(3): 392–404
- [18] Ge G, Hopkins D R, Ho W B, *et al.* GDF11 forms a bone morphogenetic protein 1-activated latent complex that can modulate nerve growth factor-induced differentiation of PC12 cells. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(14): 5846–5858
- [19] McPherron A C. Metabolic functions of myostatin and GDF11. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*, 2010, **10**(4): 217–231
- [20] Stoikos C J, Harrison C A, Salamonsen L A, *et al.* A distinct cohort of the TGFβ superfamily members expressed in human endometrium regulate decidualization. *Hum Reprod*, 2008, **23**(6): 1447–1456
- [21] Oxburgh L, Chu G C, Michael S K, *et al.* TGFbeta superfamily signals are required for morphogenesis of the kidney mesenchyme progenitor population. *Development*, 2004, **131**(18): 4593–4605
- [22] Vanbekbergen N, Hendrickx M, Leyns L. Growth differentiation factor 11 is an encephalic regionalizing factor in neural differentiated mouse embryonic stem cells. *BMC Res Notes*, 2014, doi: 10.1186/1756-0500-7-766
- [23] Rebbapragada A, Benchabane H, Wrana J L, *et al.* Myostatin signals through a transforming growth factor beta-like signaling pathway to block adipogenesis. *Mol Cell Biol*, 2003, **23** (20): 7230–7242
- [24] Lach-Trifilieff E, Minetti G C, Sheppard K A, *et al.* An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol Cellular Biol*, 2014, **34**(4): 606–618
- [25] Hannan N R, Jamshidi P, Pera M F, *et al.* BMP-11 and myostatin support undifferentiated growth of human embryonic stem cells in feeder-free cultures. *Cloning Stem Cells*, 2009, **11**(3): 427–435
- [26] Kondás K, Szláma G, Trexler M, *et al.* Both WFIKKN1 and WFIKKN2 have high affinity for growth and differentiation factors 8 and 11. *J Biol Chem*, 2008, **283**(35): 23677–23684
- [27] Kondás K1, Szláma G, Nagy A, *et al.* Biological functions of the WAP domain-containing multidomain proteins WFIKKN1 and WFIKKN2. *Biochem Soc Trans*, 2011, **39**(5): 1416–1420
- [28] Li Z, Kawasumi M, Zhao B, *et al.* Transgenic over-expression of growth differentiation factor 11 propeptide in skeleton results in transformation of the seventh cervical vertebra into a thoracic vertebra. *Mol Reprod Dev*, 2010, **77**(11): 990–997
- [29] Ho D M, Yeo C Y, Whitman M. The role and regulation of GDF11 in Smad2 activation during tailbud formation in the *Xenopus* embryo. *Mech Dev*, 2010, **127**(9–12): 485–495
- [30] Gokoffski K K, Wu H H, Beites C L, *et al.* Activin and GDF11 collaborate in feedback control of neuroepithelial stem cell proliferation and fate. *Development*, 2011, **138**(19): 4131–4142
- [31] Li Z, Zeng F, Mitchell A D, *et al.* Transgenic overexpression of bone morphogenetic protein 11 propeptide in skeleton enhances bone formation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, **416**(3–4): 289–292
- [32] Zhang Y, Shao J, Wang Z, *et al.* Growth differentiation factor 11 is a protective factor for osteoblastogenesis by targeting PPARgamma. *Gene*, 2015, **557**(2): 209–214
- [33] Dichmann D S, Yassin H, Serup P. Analysis of pancreatic endocrine development in GDF11-deficient mice. *Dev Dyn*, 2006, **235**(11): 3016–3025
- [34] Nakashima M, Iohara K, Ishikawa M, *et al.* Stimulation of reparative dentin formation by *ex vivo* gene therapy using dental pulp stem cells electrotransfected with growth/differentiation factor 11 (Gdf11). *Hum Gene Ther*, 2004, **15**(11): 1045–1053
- [35] Sinha M, Jang Y C, Khong D, *et al.* Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*, 2014, **344**(6184): 649–652
- [36] Leinwand L A, Harrison B C. Young at heart. *Cell*, 2013, **153**(4): 743–745
- [37] Nydegger U E, Luginbühl M, Risch M. The aging human recipient of transfusion products. *Transfus Apher Sci*, 2015, [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.transci
- [38] Scudellari M. Ageing research: Blood to blood. *Nature*, 2015, **517**(7535): 426–429
- [39] Yokoe T, Ohmachi T, Inoue H, *et al.* Clinical significance of growth differentiation factor 11 in colorectal cancer. *Int J Oncol*, 2007, **31**(5): 1097–1101
- [40] Fingert J H, Honkanen R A, Shankar S P, *et al.* Familial cavitory optic disc anomalies: Identification of a novel genetic locus. *Am J Ophthalmol*, 2007, **143**(5): 795–800
- [41] Hao Z M, Cai M, Lv Y F, *et al.* Oral administration of recombinant adeno-associated virus-mediated bone morphogenetic protein-7 suppresses CCl(4)-induced hepatic fibrosis in mice. *Mol Ther*, 2012, **20**(11): 2043–2051
- [42] Sugiyama M, Ichida T, Sato T, *et al.* Expression of activin A is increased in cirrhotic and fibrotic rat livers. *Gastroenterology*, 1998, **114**(3): 550–558

GDF11: a New Member of TGF- β Superfamily*

LI Qian, HAO Zhi-Ming**

(The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract Secretory protein growth differentiation factor 11 (GDF11) is a newly identified member of the BMPs family and TGF- β superfamily. In early embryo, GDF11 modulates the development and differentiation of a number of vital tissues and organs such as spinal cord, olfactory receptor neurons, bones, kidney, retina, pancreas, *etc*, showing its essential role in the normal development of the embryo. Recent studies have exhibited that GDF11 significantly improves brain cognition, reverses myocardial hypertrophy and improves the metabolism of skeletal muscle, proposing a wide range of biological effects and its potential in clinical application as a senescence-reversing agent. However, a most recent research obtained opposite results. In this review we will introduce the up-to-date knowledge of GDF11, concerning its discovery and research history, structure, expression regulation, signal transduction pathways and functions in order to provide ideas for future research.

Key words GDF11, embryonic development, senescence

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0029

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(81170383).

**Corresponding author.

Tel: 86-18991232223, E-mail: haozhm66@126.com

Received: January 25, 2015 Accepted: June 11, 2015