血小板衍生生长因子受体结构与功能的研究

王媚媚, 秦晓红, 米立志*

天津大学生命科学学院, 天津 300072

* 联系人, E-mail: lizhi.mi@tju.edu.cn

收稿日期: 2018-11-01; 接受日期: 2019-03-11; 网络版发表日期: 2019-05-14

国家自然科学基金(批准号: 31470730)资助

摘要 血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), 包括PDGFR α 和PDGFR β , 属于第三类受体酪氨酸激酶家族. 它们参与血管再生和创伤修复等重要生理过程, 并能够促进肿瘤细胞的增殖、迁移与存活. 目前, 在多种肿瘤、纤维化以及心血管疾病中均检测到高表达或突变的PDGFR受体以及高表达的血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF), PDGF/PDGFR已成为基础生物学与转化医学研究所关注的重要靶点. 本文总结了当前关于PDGFR的结构与功能研究, 对PDGF/PDGFR信号传导机制以及PDGF/PDGFR信号异常与疾病的关系进行了梳理, 论述了针对该信号通路的多种靶向药物的治疗机制, 并对今后研究方向进行了展望.

关键词 血小板衍生生长因子受体(PDGFR), 血小板衍生生长因子(PDGF), 靶向药物

第三类受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)在细胞信号转导中起着重要作用, 与细胞生长、增殖、分化及胚胎发育和肿瘤形成密切相关^[1], 该家族成员包括血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGFR α 和PDGFR β)、集落刺激因子-1受体(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R)、干细胞生长因子受体(mast/stem cell growth factor receptor, c-Kit)和Fms样酪氨酸激酶3(Fms-like tyrosine kinase 3, FLT3). 它们均具有不同的表达模式和生理角色, 其中PDGFR在胚胎发育、神经系统形成、血管再生等方面起着重要的作用^[2]. PDGFR在成体中的表达会受到严格的调控, 若是受体过表达或异常激活, 会造成包括组织纤维化、动脉粥样硬化以及

癌症等多种疾病. 目前, 已有关于PDGFR的结构报道: 包括PDGFR β 胞外域D1~D3与PDGF-BB的晶体结构、PDGFR α 激酶自抑制状态结构^[3,4]以及全长的PDGFR β 与PDGF-BB复合物负染电镜的结构^[5,6]. 这些结构信息使我们对于受体如何识别配体以及受体的激活有了一定的了解. 当前, 针对这一信号通路异常所引发的疾病已开发出多种靶向抑制剂, 包括靶向受体的单克隆抗体、核酸适配体、小分子激酶抑制剂以及靶向配体的单克隆抗体和核酸适配体^[7]. 它们可以在一定程度上缓解由PDGF/PDGFR信号传导异常所引起的疾病, 却不能从根本上治愈, 且有些PDGFR的突变体会对已有的抑制剂产生抗药性. 因而深入理解PDGFR的分子结构, 探究靶向药物的治疗机制, 对于

引用格式: 王媚媚, 秦晓红, 米立志. 血小板衍生生长因子受体结构与功能的研究. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 683–697

Wang M M, Qin X H, Mi L Z. The structural and functional studies of the PDGF receptors (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 683–697, doi: [10.1360/N052018-00242](https://doi.org/10.1360/N052018-00242)

设计更有效的靶向药物是至关重要的。本文系统总结了关于PDGFR的结构与功能研究, 阐述了相关靶向药物的最新研究进展, 为深入研究PDGFR的致病机制及开发新型药物奠定了基础。

1 配体与受体的识别

1.1 血小板衍生生长因子的不同生理功能

血小板衍生生长因子包括PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C和PDGF-D四个成员, 它们作为促血管生成因子, 是多种间质细胞(如成纤维细胞、血管平滑肌细胞)强效促有丝分裂原, 在胚胎发育、细胞增殖、迁移、存活和趋化性的调节中起着重要作用, 并与多种疾病密切相关^[8](表1)。

PDGF家族中, PDGF-A、PDGF-B是最先被发现的。它们由信号肽、前体、生长因子和富含正电荷的C端尾巴构成。PDGF-C和PDGF-D于2000^[26]和2001^[27]年相继被发现, 它们在结构上与PDGF-A和B的最大区别在于N端含有CUB(complement subcomponents C1r/C1s, urchin EGF-like protein, and bone marrow protein 1)结构且C末端不带尾巴。CUB结构域在结构上高度保守,

是由两个反平行的 β 折叠片构成的类免疫球蛋白样结构^[28]。它是构成一些胞外蛋白酶、细胞外基质蛋白以及膜表面蛋白的功能单元^[29](图1A)。

PDGF家族生长因子的分泌与激活作为PDGF/PDGFR信号通路的起点, 在调控整个信号网络中起着重要作用。这些生长因子的前体结构域对于生长因子结构域的正确折叠与分泌起着“分子伴侣”的作用。二者之间由保守的前体蛋白转化酶识别序列RRKR/RGRR连接^[30]。其中, PDGF-A与PDGF-B在胞内合成、转运及向胞外分泌过程中, 其前体蛋白转化酶识别序列可被相应的酶水解, 使二者转化为被激活状态。PDGF-C、PDGF-D虽包含相同的前体蛋白转化酶识别基序, 但由于CUB结构域与生长因子的稳定相互作用, 经前体转化酶处理的前体复合物中生长因子与CUB结构域仍以非共价键形式紧密结合在一起, 形成潜伏态结构, 这些潜伏态生长因子, 在胞外通过进一步水解, 将CUB结构域从生长因子上解离, 从而释放出生长因子, 方可与受体结合, 激活下游信号通路^[31]。研究发现, PDGF-C能被纤溶酶和组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)蛋白酶解激活^[32], 而PDGF-D能被尿激酶纤溶酶原激活物(uroki-

表1 PDGF不同的生理功能

Table 1 Different physiological functions of PDGFs

生长因子	表达部位	主要功能	引发疾病	敲除后表型
PDGF-A	血管平滑肌, 上皮细胞 ^[9] , 多种组织器官中(肺、胎盘、前列腺等)(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5154)	促进间质细胞的增殖与迁移, 参与伤口修复, 在肺泡、间质细胞、胃肠道正常发育以及精子的发生中起重要作用(https://www.uniprot.org/uniprot/P04085)	胆管癌 ^[10] , 头颈部鳞状细胞癌 ^[11] 等	睾丸中少突胶质细胞, 肺泡平滑肌细胞和睾丸间质细胞存在缺陷, 敲除小鼠死于胚胎或出生后60天以内 ^[12]
PDGF-B	血管内皮细胞 ^[13] , 周细胞, 多种组织器官中(胎盘、大脑、心脏、肾等)(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5155)	促进间质细胞的增殖与迁移, 在肾小球正常发育、脑血管发育、周细胞募集和血脑屏障的调节方面起重要作用, 参与伤口修复(https://www.uniprot.org/uniprot/P01127)	皮纤维肉瘤 ^[14] , 特发性基底神经节钙化 ^[15] 等	肾小球系膜细胞衰竭, 红细胞增多, 大细胞性贫血, 血小板减少, 敲除小鼠死于妊娠晚期(胎死) ^[16] , 周细胞减少、血管瘤形成 ^[17]
PDGF-C	血管细胞(血管平滑肌细胞、成纤维细胞等), 神经细胞(视网膜、脑), 血液组织有关的细胞(巨噬细胞), 多种组织器官(子宫内膜、前列腺等)(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/56034)	诱导器官纤维化, 胚胎发育, 血管再生、参与伤口修复, 促进正常的骨骼形成, 调节神经系统, 血管系统和肿瘤的生长(https://www.uniprot.org/uniprot/Q9NRA1)	纤维化疾病(肾间质纤维化) ^[18] , 心血管疾病(动脉粥样硬化) ^[19] , 脑胶质瘤 ^[20] 等	脑血管形成异常、室管膜内壁扭曲, 心室异常, 敲除小鼠死于围产期 ^[21]
PDGF-D	内皮细胞、平滑肌细胞, 成纤维细胞, 多种组织器官(肾上腺、卵巢等)(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/80310)	参与间质纤维化发展, 伤口修复, 肿瘤细胞生长、迁移、侵袭, 诱导巨噬细胞募集(https://www.uniprot.org/uniprot/Q9GZP0)	纤维化疾病(心肌纤维化) ^[22] , 心血管疾病(动脉粥样硬化) ^[19] , 多种癌症(前列腺癌、胰腺癌) ^[23,24]	敲除小鼠可以存活, 有生育能力, 健康良好但心肌血管系统NG2表达的周细胞紊乱, 血压有轻微的提升 ^[25]

nase-type plasminogen activator, uPA)蛋白酶激活活^[33].

目前二聚化的PDGF-B(以PDGF-BB表示, 以下类同)与PDGFR β 复合物的晶体结构已被解析. 在这一结构中, PDGF-BB二聚体中的两个亚基以反平行方式排列. 每个亚基主要由反平行 β -链构成, 包括同向的Loop1和Loop3, 以及从中穿过的Loop2, 它们通过三对二硫键形成一个紧密的半胱氨酸结节结构^[34]. 通过四种PDGF生长因子的序列比对, 可以发现它们均具有高度保守的半胱氨酸残基来参与分子内及分子间二硫键的形成(图1B). 而PDGF-C和D还包含更多的半胱氨酸, 但这些多出的半胱氨酸对结构的影响还未可知. 此外, PDGF-AA前体结构域与生长因子复合物的晶体结构已被解析^[4], 其结构与结合受体的PDGF-BB的结构近似(C α RMSD为1.75 Å)(图1C).

1.2 血小板衍生生长因子受体的结构与激活

血小板衍生生长因子受体PDGFR α 和PDGFR β 均包含和配体结合的胞外结构域(D1~D5)、将胞外信号传到胞内的单次跨膜结构域(transmembrane helix,

TM)、胞内近膜段(juxtamembrane segment, JM)、激酶域(kinase domain, 包括kinase domain 1(KD1), kinase insert(KI)和kinase domain 2(KD2))和C末端酸性尾巴(tail). 胞外域含多个糖基化位点, 而胞内域含多个自磷酸化位点(图2).

目前, 人们普遍认为PDGFR激酶的活性是通过相互磷酸化来调控的. 在没有配体时, PDGFR以自抑制的单体形式存在, 胞内近膜段与激酶域相互作用, 并将其锁定在自抑制状态, 同时C末端尾巴在激酶维持非活性状态中也起着一定作用. 当PDGFR结合二聚化配体PDGF后, 可以形成二聚化受体复合物, 彼此靠近的两个受体通过相互磷酸化, 解除胞内近膜段、C端尾巴对激酶的抑制作用, 激活激酶, 并通过自我磷酸化位点招募包含SH2/PTB结构域的下游信号分子, 介导下游一系列信号如Ras-MAPK, PI3K和PLC等的传导.

(1) 胞外域结构. PDGFR受体的胞外域是由5个免疫球蛋白样(immunoglobulin-like, Ig)结构域(D1~D5)组成, 其中D2~D3直接参与了配体的识别. 它们与配体结合形成二聚化配体介导的受体复合物. D1虽然不直接

图1 PDGF一级结构与生长因子序列比对(网络版彩图)

Figure 1 The primary structure and sequence alignment of PDGFs (color online)

图2 PDGFR α 与PDGFR β 一级结构示意图(网络版彩图)

Figure 2 Primary structures of PDGFR α and PDGFR β (color online)

参与配体的结合, 但可能对稳定D2~D3与配体的结合起着一定作用^[4](图3A)。目前尚未有单体PDGFR全长胞外域的结构以及结合配体的PDGFR全长胞外域复合物结构被报道。Schlessinger研究组^[35,36]根据c-Kit胞外域的晶体结构构建了PDGFR β 胞外域的D4~D5相互作用模型。他们发现两个D4之间会在配体结合后发生直接相互作用, 而打破D4之间的相互作用会抑制配体依赖的胞内激酶的激活。因此, 他们提出胞外近膜段的D4-D5结构域的精确定位与相互作用对于PDGFR β 的跨膜信号传导起着重要调节作用(图3B)。

(2) 跨膜域结构。PDGFR α 和PDGFR β 的跨膜域均由27个氨基酸残基组成, Ulrich研究组^[37]解析了PDGFR β 跨膜域在十二烷基磷酸胆碱(dodecylphosphocholine, DPC)胶束中的核磁结构, 结果显示PDGFR β 跨膜域在DPC胶束中形成稳定的左手螺旋二聚体结构。

跨膜域连接着受体胞外域和胞内域, 在受体激活与跨膜信号传导中起着重要作用。如研究发现, 牛乳头状瘤病毒E5蛋白会通过PDGFR β 跨膜域相互作用, 诱导受体形成非配体依赖的二聚体, 激活PDGFR β 和其下游信号通路^[38]。此外, PDGFR α 的跨膜域突变V536E也可诱导受体形成非配体依赖的二聚体, 激活下游的ERK, STAT5信号通路^[39]。Bell等人^[40]通过把PDGFR β 的跨膜域突变为 n 个VVVEVVV基序, 发现随着跨膜域的旋转, PDGFR β 受体的激酶活性成周期性变化。所有这些证据均表明, 跨膜域的相互作用与相对取向对于介导跨膜信号与激酶的激活起着重要调节功能, 但具体机制仍有待阐明。

(3) 胞内域。PDGFR的胞内域包含近膜段、激酶(内含插入片段)以及C末端尾巴。在无配体且受体无异常激活的情况下, PDGFR的激酶处于自我抑制状态。此

时, 胞内近膜段形成一个分叉的回转结构, 使其N端的两个酪氨酸嵌入到激酶活性位点, 阻断激酶与其他底物结合。与此同时, 近膜段还通过其C端与激酶 α -C螺旋的作用, 将激酶稳定在非激活构象。在非激活构象, 激酶的活化环会形成310螺旋来稳定 α -C螺旋的构型, 其上的关键酪氨酸Tyr-572/574也处于去磷酸化状态^[3,41](图4A)。

当PDGFR受体结合配体后, 由配体介导的受体二聚化会促使激酶通过反式磷酸化的方式相互磷酸化并激活彼此。这一过程所涉及的调控激酶活性的磷酸化位点包括近膜段上的Tyr-572(PDGFR α)/Tyr-579(PDGFR β)和Tyr-574(PDGFR α)/Tyr-581(PDGFR β)以及活化环上的Tyr-849(PDGFR α)/Tyr-857(PDGFR β)。这些磷酸化位点的突变会抑制受体的配体依赖性的激酶活性^[42,43]。目前尚未见PDGFR激酶处于激活构象的结构被报道。从与PDGFR处于同一亚家族的c-Kit反式磷酸化复合物的结构可以看出, 当这一类激酶处于激活态时, 胞内近膜段的抑制作用被解除, 激酶的活化环处于伸展状态, 并形成特征性的短 β 折叠结构以利于底物的结合。而c-Kit反式磷酸化复合物同时也提供了这一亚家族激酶反式磷酸化的结构模型。在这一复合物中, 一个激酶的近膜段以无规卷曲的形式结合到另一个激酶的C叶, 并将其近膜段上的酪氨酸延伸到该激酶的活性位点^[44](图4B)。

这些结构研究为我们更好地理解PDGFR家族激酶的自我抑制、激活与调控奠定了良好的基础, 但目前仍有很多关键问题有待解决。例如, 激酶的插入区、胞内近膜段以及C末端尾巴在激酶活性调节中的作用以及机制。Dimao研究组^[45]发现PDGFR β 近膜段突变V536A会诱导受体形成不依赖于配体的二聚体, 促

图 3 PDGFR β Ecto/PDGF-BB与c-Kit Ecto/SCF结构示意图(网络版彩图)

Figure 3 The overall structures of ligand-bound PDGFR β and c-Kit ectodomains (color online)

图 4 PDGFR α /c-Kit激酶域结构示意图(网络版彩图)

Figure 4 The kinase structures of PDGFR α and c-Kit (color online)

使其磷酸化水平增加, 并促进细胞的生长与增殖. 除了点突变与缺失突变外, 近膜段的插入突变同样会导致激酶的异常激活与恶性肿瘤的发生^[46].

目前, 关于激酶插入区(KI)的功能以及它对激酶活性的调节作用尚缺乏广泛深入的研究. 但有报道显示, 第三类RTK家族受体的KI虽然序列保守性较低, 但彼此可以互换. 同时整个KI的缺失也会导致激酶活性的显著下调^[47,48]. 多篇报道显示, C端尾巴也会对激酶活性有一定抑制作用^[49]. 胞内域除了激酶功能外还包含多个磷酸化位点, 这些位点在被磷酸化以后, 可以作为锚定位点招募下游信号分子, 在信号传导、介

导受体泛素化以及受体的内吞与脱敏过程中起着重要作用^[50-52].

1.3 信号识别的多样性

PDGF配体以及PDGFR受体均会组合形成不同的同型或异型二聚体, 即配体(PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC以及PDGF-DD)和受体(PDGFR $\alpha\alpha$, PDGFR $\alpha\beta$, PDGFR $\beta\beta$), 这些不同配体与受体之间的识别具有多样性的特点: 不仅同一配体能被不同受体识别, 而且同一受体也能识别不同配体(图5). 考虑到不同配体或不同受体之间结构与功能上的

相似性与差异, 深入理解这种信号识别的多样性的分子机制与调控机制, 对于阐明信号代偿、信号特异性等生理功能以及开发针对不同疾病的靶向药物都至关重要。

由于PDGF/PDGFR信号识别的多样性, 它们信号的精准识别与传递依赖于其分子层面上多重差异性调控, 其中包括受体与配体在时间维度(如发育的不同阶段或组织修复的不同时间)和空间维度(如不同组织和器官)上表达水平的差异(图6)、配体的激活差异(PDGF-C, PDGF-D是以潜伏复合物形式分泌, 需要在细胞外经tPA或uPA激活, 才能发挥其生物学功能; 而PDGF-A或PDGF-B则无需这一激活过程)、不同配体与受体识别的差异(不同配体与受体结合的亲和力存在差异, 如PDGFR β 对PDGF-B和PDGF-D具有较高亲

和力, 在生理条件下PDGFR β 只能被PDGF-B或PDGF-D激活)。

正是由于以上信号的多样性及其调节的差异性造成了不同配体或不同受体的基因在敲除后具有不同的表型, 也造成了在治疗上针对PDGF/PDGFR信号异常导致的不同疾病需要选择不同的靶向药物或治疗策略。

2 PDGF/PDGFR信号异常与疾病的关系

PDGF/PDGFR信号传导在调节细胞正常功能, 促进组织修复和伤口愈合, 促进肿瘤血管再生等不同的生理、病理过程中起着关键作用。PDGFR α 主要表达在血管内皮细胞、人脐静脉内皮细胞中, 其信号传导

图5 PDGF与PDGFR信号通路(网络版彩图)

Figure 5 The signaling pathway of PDGF and PDGFR (color online)

图 6 PDGF/PDGFR蛋白在器官中的表达水平(网络版彩图)

Figure 6 The expression levels of PDGFs/PDGFRs in different organs (color online)

主要控制胃肠道的发育和肺、肠、皮肤、睾丸、肾、骨骼等器官的神经保护组织的形成. PDGFR β 则在平滑肌细胞以及周细胞中高表达, 与血管形成密切相关^[2]. PDGF/PDGFR在成年期间的表达会受到严格控制, 若是受体基因突变、重排或被异常激活, 都可能导致一系列的疾病, 如肿瘤、心血管疾病或纤维化疾病.

2.1 PDGF/PDGFR与肿瘤

肿瘤生长和转移依赖于血管形成. 肿瘤细胞既可以通过肿瘤血管从宿主中获得营养和氧气, 又可借助其进行转移. 肿瘤血管的形成需要由多种生长因子与相应受体形成复杂的信号网络进行调控, 其中PDGF/PDGFR在该过程中起重要作用. PDGFs通过靶向恶性细胞, 血管细胞和基质细胞来调节肿瘤生长、转移及肿瘤微环境^[53], 直接或间接促进肿瘤血管的生成. 而在多种血癌中, PDGFR则会通过染色体易位、删除或

插入, 与其他蛋白发生融合, 导致PDGFR激酶活性异常^[54]. 如在骨髓增生性肿瘤病人中发现, PDGFR β 胞外结构域被核有丝分裂蛋白NUMA1的卷曲螺旋结构域所置换, 导致形成二聚化的融合蛋白, 引发疾病^[55]. 因此, 通过靶向抑制PDGF/PDGFR信号来抑制肿瘤血管的形成, 进而控制肿瘤的增殖与转移成为当前临床治疗的重要策略.

2.2 PDGF/PDGFR与心血管疾病

PDGF/PDGFR信号异常与心血管疾病密切相关. 例如, 动脉粥样硬化是以脂质的驻留、细胞外基质重塑、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)和巨噬细胞的积累, 并最终导致斑块形成为特征. 单核细胞/巨噬细胞在动脉粥样硬化的所有阶段都异常丰富. 而所有PDGF亚型在动脉粥样硬化的病程中均能被检测到. 其中PDGF-A和PDGF-B参与调节单核细胞/巨噬细胞

的增殖和迁移, 而巨噬细胞在病变中分泌产生PDGF-C和PDGF-D, 调节单核细胞的分化. 此外, PDGF-C和PDGF-D可通过诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)MMP-2和MMP-9的表达来促进单核细胞迁移和侵袭, 从而导致动脉粥样硬化. 另外, 在动脉粥样硬化管壁上的PDGFR的表达也会增加^[19,56].

PDGFs也是平滑肌细胞增殖和迁移的有效调节剂. 平滑肌细胞通过增殖、迁移参与到多种心血管疾病发病过程中. 若PDGFs的分泌与表达异常, 会导致平滑肌细胞过度生长, 造成动脉硬化病变及血管重塑, 进而引发心血管疾病^[57].

2.3 PDGF/PDGFR与纤维化疾病

PDGF/PDGFR信号通路的异常激活也与多种纤维化疾病密切相关. PDGFs能诱导肝、肺和肾等多种器官的纤维化^[2]. 研究表明, 肝纤维化是由于肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的激活与增生、以及细胞外基质的过度沉积所致, 而PDGFs可有效促进HSC的活化和增殖. 以大鼠为模型的研究中发现, PDGF四种亚型在HSC转分化成肌成纤维细胞样细胞(myofibroblast-like cell, MFB)中均有表达. 其中除PDGF-A影响甚微外, 在转分化的初始阶段, PDGF-B占主导作用; 在过渡期(约3~6天), PDGF-D表达增加; 在转分化后期, PDGF-C大量表达. 因此说明它们在肝纤维发生期间发挥着不同功能^[58]. 此外, PDGFs的过表达可引起肌成纤维细胞大量增殖以及基质胶原积聚, 进而引发肺纤维化^[59].

3 PDGF-PDGFR靶向药物的分子机制

因PDGF-PDGFR信号异常与肿瘤、心血管疾病、纤维化疾病密切相关, 基于相关致病机制, 多种靶向PDGF-PDGFR信号通路的药物被相继开发. 其中一些药物已在临床上取得明显疗效. 这些靶向药物根据其作用机制, 可以分为抑制配体与受体的结合、抑制激酶的活性、抑制受体二聚化等三类.

3.1 抑制配体与受体的结合

抑制配体与受体结合的药物可用于抑制受体或配体过表达以及由此引发的自分泌或旁分泌信号异常,

目前在临床上主要用于癌症治疗. 它们可细分为两类: 靶向受体和靶向配体.

靶向受体的药物或抑制剂主要包括单克隆抗体以及核酸适配体, 两者均能特异性地与受体胞外域结合, 阻断受体与配体的结合, 从而抑制下游信号的激活. 如Olaratumab(IMC-3G3)是一种IgG1单克隆抗体, 可特异性结合PDGFR α 的胞外域, 阻断其与配体的结合, 已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准单独或联合使用治疗胃肠道间质瘤、卵巢癌和其他实体瘤^[60]. 此外, 靶向PDGFR α 的IgG2单克隆抗体MEDI575以及靶向PDGFR β 的中和抗体IMC-2C5, 已在临床前实验中表现出良好的抗肿瘤活性, 具有很好的应用前景^[61,62].

Cerchia研究组^[63]开发了可特异性地与PDGFR β 胞外域结合的抗核酸酶的RNA适配体Gint4.T. 它可以通过抑制细胞的迁移、增殖和分化来抑制肿瘤的生长. 相比单克隆抗体, 核酸适配体具有毒性低、副作用小、稳定性高、便于合成等优点. 因此, 具有潜在的临床应用价值.

靶向PDGF生长因子的药物或抑制剂包括单克隆抗体和核酸适配体, 它们均与配体具有较高的亲和力. 根据已解析的单克隆抗体MOR8457、适配体SOMAmer SL5以及PDGFR β (D1-D3)胞外域与PDGF-BB复合物的晶体结构, 可以看出MOR8457和SOMAmer SL5的作用机制相似, 都是通过与PDGF-BB结合竞争性抑制了其受体的结合, 进而阻断下游信号通路(图7)^[64,65].

3.2 抑制激酶活性

抑制PDGFR激酶活性可以阻断PDGFR信号向下游传导. 目前已有多种靶向PDGFR激酶的抑制剂被开发, 这些抑制剂主要用于癌症治疗, 大体上可以分为两类: 第一类是与非激活态的激酶结合, 使其A-loop处于DFG-out状态, 通过竞争性地抑制ATP结合, 抑制激酶活性, 这包括imatinib, ponatinib和nilotinib等(图8A). 伊马替尼(imatinib)是最早被用于临床的激酶抑制剂, 它可以靶向拮抗BCR-AbI, c-Kit和PDGFR的活性, 已成功用于治疗慢性粒细胞白血病、胃肠道间质瘤、皮肤纤维肉瘤和与PDGF受体融合相关的髓样恶性肿瘤^[66]. 但该抑制剂在治疗神经胶质瘤时无效^[67]. 长期接受伊马替尼治疗的癌症患者, 会出现水肿等副作用. 此外,

图 7 PDGF-BB与MOR-8457/SOMAmer SL5的结构示意图(网络版彩图)

Figure 7 The structures of PDGF-BB complexed with MOR-8457 or SOMAmer SL5 (color online)

图 8 c-Kit与小分子抑制剂ponatinib(DFG-out)/sunitinib(DFG-in)的结构示意图(网络版彩图)

Figure 8 The structures of c-Kit kinase complexed with ponatinib or sunitinib in different conformations (color online)

PDGFR α 的D842V突变, 会破坏激酶“DFG-out”构象, 阻碍伊马替尼的结合. 同时, 长期用药引发的二次突变也会导致抗药性的产生^[68]. 第二类抑制剂是与激活态的激酶结合, 这包括dasatinib, sunitinib和crenolanib (图8B). Crenolanib作为PDGFR高效特异的抑制剂, 其选择性相较其他靶向抑制剂提高了100多倍. 它可以抑制非小细胞肺癌细胞增殖^[69,70], 并能有效抑制对伊马

替尼具有抗性的PDGFR α 突变体的活性(包括D842I, D842V, D842Y, D1842-843IM和缺失I843)^[71].

目前, 多种靶向PDGFR激酶的小分子激酶抑制剂被研发出来(表2), 但仅有少数进入了最后临床试验. 这些抑制剂往往是多靶点药物, 可能会因脱靶产生一定的副作用. 因而, 阐明这些药物的作用机制, 开发更专一、高效的抑制剂, 已成为当务之急.

表 2 靶向PDGFR的多靶点激酶抑制剂
Table 2 Kinase inhibitors targeting PDGFR

药物	结构式	分子量 (g/mol)	靶向目标	IC ₅₀ (nmol/L)	主要 适应症	药物	结构式	分子量 (g/mol)	靶向目标	IC ₅₀ (nmol/L)	主要 适应症
阿西替尼 (Axitinib)		386.5	VEGFR1/2/3, PDGFR, c-Kit	<1.7	肾细胞癌	苏尼替尼 (Sunitinib)		514.6	PDGFR, VEGFR1/2/3, Kit, Flt3, CSFIR, RET	<100	肾细胞癌; 胃 肠道间质瘤; 神经内分泌 肿瘤
达沙替尼 (Dasatinib)		488.0	PDGFR, BCR-ABL, Src, Lck, Yes, Fyn, Kit, EphA2	<10	急性淋巴细胞 白血病; 慢性 粒细胞白血病	尼罗替尼 (Nilotinib)		529.5	PDGFR, BCR-ABL, DDR1	<30	急性淋巴细胞 白血病
伊马替尼 (Imatinib)		493.60	PDGFR, BCR-ABL, Kit	0.6, 0.1, 0.1	胃肠道间质瘤; 白血病	克萊拉尼 (Crenolamib)		443.5	PDGFR, FLT3	<4	胃肠道间质 瘤
帕唑帕尼 (Pazopanib)		437.5	VEGFR1/2/3, PDGFR, FGFR, c-Kit, e-Fms	<150	肾细胞癌; 高 级别软组织肉瘤	多韦替尼 (Dovitinib)		392.4	FLT3, c-Kit, FGFR1/3, VEGFR1/2/3 PDGFR	<250	肝细胞癌
帕纳替尼 (Ponatinib)		532.3	Abl, PDGFR α , VEGFR, FGFR1 和 Src	<6	急性淋巴细胞 白血病; 慢性 粒细胞白血病	乐伐替尼 (Lenvatinib)		426.9	PDGFR, VEGFRs, FGFRs, Kit, RET	<10	分化型甲状 腺癌
索拉非尼 (Sorafenib)		464.8	PDGFR, B/C-Raf, B-Raf(V600E), Kit, Flt3, RET, VEGFR1/2/3	<100	肝细胞癌; 肾细 胞癌; 分化型 甲状腺癌	尼达尼布 (Nintedanib)		539.6	PDGFR, FGFR1/2/3, VEGFR1/2/3, Flt3	<150	特发性肺纤 维化

3.3 抑制受体二聚化

受体的二聚化对于激酶的反式磷酸化与激活至关重要,也是导致一些疾病发生的致病因素(如肺癌中融合基因的表达),因此抑制受体的二聚化可以结构性地阻断PDGFR信号传导.早在1997年,研究者发现一种鼠单抗M4TS.11可特异性地结合PDGFR β 的D4结构域,在不影响配体结合的情况下,阻止受体二聚化,进而抑制PDGF介导的有丝分裂^[72].2013年,DiMaio研究组^[73]发现一种36个氨基酸的短肽,可作用于PDGFR β 的跨膜域,抑制其由E5或v-sis(一种由病毒编码的PDGF-BB的同源蛋白)诱导的激酶激活与自磷酸化.这些发现为今后开发抑制受体二聚化的药物点明了新的方向.

4 总结与展望

目前,癌症、心血管疾病、纤维化疾病等已成为威胁人类健康的主要因素,而PDGF-PDGFR信号通路异常激活与多种疾病发生密切相关.为更好地了解PDGFR的结构、功能、激活机制以及针对不同疾病的各种靶向药物作用机制,本文总结了当前关于该信号通路的重要研究成果.这些研究成果揭示了配体诱导受体二聚化的结构与机制、激酶的自我抑制与反式

磷酸化调节以及各种针对这一信号通路异常的靶向药物的作用机制.但这一领域仍有很多关键问题有待阐明.例如,对于完整的PDGFRs受体其胞外信号是如何通过单次跨膜蛋白传导的?C端尾巴又是如何与激酶相互作用来抑制激酶活性的?激酶域又是如何打破自抑制状态,实现由非激活态到激活态的转变?靶向PDGF/PDGFR的不同药物的联用可否更好地抑制其活性达到提高疗效,减少副作用?对于这些问题的研究将会成为今后这一领域的重要方向.

另一方面,阐明上述问题在一定程度上依赖于全长PDGFR受体结构的解析.但由于单次跨膜受体的结构柔性,目前已获得的PDGFR精细结构皆为该受体局部的、分段式的结构^[3,4].从这些局部结构上,尚无法全面把握该受体的活性调节与信号传导机制.近年来冷冻电镜技术在膜蛋白结构研究中得到了广泛应用.特别是结合磷脂纳米盘(lipid nanodisc)或磷脂纳米颗粒(lipid nanoparticle)等膜重组技术,使得应用冷冻电镜单颗粒方法解析膜蛋白在近似生理的膜环境下的构象成为可能^[74].但目前尚未见任何单次跨膜受体的高分辨率的全长结构被解析.这固然反应了这一结构研究的挑战性,同时也提示我们需要使用多种研究手段,或开发更具有创新性的方法来解决这一难题.期待今后关于PDGFR全长受体的结构研究能有所突破.

参考文献

- 1 Jiao Q, Bi L, Ren Y, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer*, 2018, 17: 36
- 2 Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*, 2008, 22: 1276–1312
- 3 Liang L, Yan X E, Yin Y, et al. Structural and biochemical studies of the PDGFRA kinase domain. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477: 667–672
- 4 Shim A H, Liu H, Focia P J, et al. Structures of a platelet-derived growth factor/propeptide complex and a platelet-derived growth factor/receptor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11307–11312
- 5 Chen P H, Unger V, He X. Structure of full-length human PDGFR β bound to its activating ligand PDGF-B as determined by negative-stain electron microscopy. *J Mol Biol*, 2015, 427: 3921–3934
- 6 Shang Q, Zhao L, Wang X, et al. Expression and purification of functional PDGF receptor beta. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489: 353–359
- 7 Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Mol Aspects Med*, 2018, 62: 75–88
- 8 Junkunlo K, Söderhäll K, Noonin C, et al. PDGF/VEGF-related receptor affects transglutaminase activity to control cell migration during Crustacean hematopoiesis. *Stem Cells Dev*, 2017, 26: 1449–1459
- 9 Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: Four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15: 197–204
- 10 Boonjaraspinyo S, Wu Z, Boonmars T, et al. Overexpression of PDGFA and its receptor during carcinogenesis of *Opisthorchis viverrini*.

- associated cholangiocarcinoma. *Parasitol Int*, 2012, 61: 145–150
- 11 Watts T L, Cui R, Szaniszló P, et al. PDGF-AA mediates mesenchymal stromal cell chemotaxis to the head and neck squamous cell carcinoma tumor microenvironment. *J Transl Med*, 2016, 14: 337
 - 12 Betsholtz C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15: 215–228
 - 13 Lindahl P, Hellström M, Kalen M, et al. Paracrine PDGF-B/PDGF-R β signaling controls mesangial cell development in kidney glomeruli. *Development*, 1998, 125: 3313–3322
 - 14 Shimizu A, O'Brien K P, Sjöblom T, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I α 1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res*, 1999, 59: 3719–3723
 - 15 Betsholtz C, Keller A. PDGF, pericytes and the pathogenesis of idiopathic basal ganglia calcification (IBGC). *Brain Pathol*, 2014, 24: 387–395
 - 16 Leveen P, Pekny M, Gebre-Medhin S, et al. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. *Genes Dev*, 1994, 8: 1875–1887
 - 17 Lindahl P, Johansson B R, Leveen P, et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*, 1997, 277: 242–245
 - 18 Eitner F, Bücher E, van Roeyen C, et al. PDGF-C is a proinflammatory cytokine that mediates renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 281–289
 - 19 Lee C, Li X. Platelet-derived growth factor-C and -D in the cardiovascular system and diseases. *Mol Aspects Med*, 2018, 62: 12–21
 - 20 Lokker N A, Sullivan C M, Hollenbach S J, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) autocrine signaling regulates survival and mitogenic pathways in glioblastoma cells: Evidence that the novel PDGF-C and PDGF-D ligands may play a role in the development of brain tumors. *Cancer Res*, 2002, 62: 3729–3735
 - 21 Fredriksson L, Nilsson I, Su E J, et al. Platelet-derived growth factor C deficiency in C57BL/6 mice leads to abnormal cerebral vascularization, loss of neuroependymal integrity, and ventricular abnormalities. *Am J Pathol*, 2012, 180: 1136–1144
 - 22 Zhao W, Zhao T, Huang V, et al. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51: 830–838
 - 23 Wang Z, Ahmad A, Li Y, et al. Emerging roles of PDGF-D signaling pathway in tumor development and progression. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1806: 122–130
 - 24 Wang Z, Kong D, Li Y, et al. PDGF-D signaling: A novel target in cancer therapy. *Curr Drug Targets*, 2009, 10: 38–41
 - 25 Gladh H, Folestad E B, Muhl L, et al. Mice lacking platelet-derived growth factor d display a mild vascular phenotype. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0152276
 - 26 Li X, Pontén A, Aase K, et al. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF α -receptor. *Nat Cell Biol*, 2000, 2: 302–309
 - 27 Bergsten E, Uutela M, Li X, et al. PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF β -receptor. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 512–516
 - 28 Varela P F, Romero A, Sanz L, et al. The 2.4 Å resolution crystal structure of boar seminal plasma PSP-I/PSP-II: A zona pellucida-binding glycoprotein heterodimer of the spermadhesin family built by a CUB domain architecture. *J Mol Biol*, 1997, 274: 635–649
 - 29 Bork P, Beckmann G. The CUB domain. A widespread module in developmentally regulated proteins. *J Mol Biol*, 1993, 231: 539–545
 - 30 Chen P H, Chen X, He X. Platelet-derived growth factors and their receptors: Structural and functional perspectives. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1834: 2176–2186
 - 31 Izidoro M A, Gouveia I E, Santos J A N, et al. A study of human furin specificity using synthetic peptides derived from natural substrates, and effects of potassium ions. *Archiv Biochem Biophys*, 2009, 487: 105–114
 - 32 Fredriksson L, Li H, Fieber C, et al. Tissue plasminogen activator is a potent activator of PDGF-CC. *EMBO J*, 2004, 23: 3793–3802
 - 33 Ustach C V, Kim H R C. Platelet-derived growth factor D is activated by urokinase plasminogen activator in prostate carcinoma cells. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 6279–6288
 - 34 Oefner C, D'Arcy A, Winkler F K, et al. Crystal structure of human platelet-derived growth factor BB. *EMBO J*, 1992, 11: 3921–3926
 - 35 Yang Y, Yuzawa S, Schlessinger J. Contacts between membrane proximal regions of the PDGF receptor ectodomain are required for receptor activation but not for receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 7681–7686
 - 36 Lokker N A, O'Hare J P, Barsoumian A, et al. Functional importance of platelet-derived growth factor (PDGF) receptor extracellular immunoglobulin-like domains. *J Biol Chem*, 1997, 272: 33037–33044
 - 37 Muhle-Goll C, Hoffmann S, Afonin S, et al. Hydrophobic matching controls the tilt and stability of the dimeric platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) β transmembrane segment. *J Biol Chem*, 2012, 287: 26178–26186

- 38 Karabadzha A G, Petti L M, Barrera F N, et al. Two transmembrane dimers of the bovine papillomavirus E5 oncoprotein clamp the PDGF β receptor in an active dimeric conformation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E7262–E7271
- 39 Velghe A I, Van Cauwenberghe S, Polyansky A A, et al. PDGFRA alterations in cancer: characterization of a gain-of-function V536E transmembrane mutant as well as loss-of-function and passenger mutations. *Oncogene*, 2014, 33: 2568–2576
- 40 Bell C A, Tynan J A, Hart K C, et al. Rotational coupling of the transmembrane and kinase domains of the Neu receptor tyrosine kinase. *Mol Biol Cell*, 2000, 11: 3589–3599
- 41 Oates J, King G, Dixon A M. Strong oligomerization behavior of PDGF β receptor transmembrane domain and its regulation by the juxtamembrane regions. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1798: 605–615
- 42 Hooshmand-Rad R, Yokote K, Heldin C H, et al. PDGF α -receptor mediated cellular responses are not dependent on Src family kinases in endothelial cells. *J Cell Sci*, 1998, 111: 607–614
- 43 Rosenkranz S, DeMali K A, Gelderloos J A, et al. Identification of the receptor-associated signaling enzymes that are required for platelet-derived growth factor-AA-dependent chemotaxis and DNA synthesis. *J Biol Chem*, 1999, 274: 28335–28343
- 44 Mol C D, Lim K B, Sridhar V, et al. Structure of a c-Kit product complex reveals the basis for kinase transactivation. *J Biol Chem*, 2003, 278: 31461–31464
- 45 Irusta P M, DiMaio D. A single amino acid substitution in a WW-like domain of diverse members of the PDGF receptor subfamily of tyrosine kinases causes constitutive receptor activation. *EMBO J*, 1998, 17: 6912–6923
- 46 Chan P M, Ilangumaran S, La Rose J, et al. Autoinhibition of the kit receptor tyrosine kinase by the cytosolic juxtamembrane region. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 3067–3078
- 47 Wennstrom S, Landgren E, Blume-Jensen P, et al. The platelet-derived growth factor beta-receptor kinase insert confers specific signaling properties to a chimeric fibroblast growth factor receptor. *J Biol Chem*, 1992, 267: 13749–13756
- 48 Severinsson L, Ek B, Mellström K, et al. Deletion of the kinase insert sequence of the platelet-derived growth factor beta-receptor affects receptor kinase activity and signal transduction. *Mol Cell Biol*, 1990, 10: 801–809
- 49 Chiara F, Bishayee S, Heldin C H, et al. Autoinhibition of the platelet-derived growth factor β -receptor tyrosine kinase by its C-terminal tail. *J Biol Chem*, 2004, 279: 19732–19738
- 50 Heldin C H, Westermark B. Mechanism of action and *in vivo* role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev*, 1999, 79: 1283–1316
- 51 Valius M, Bazenet C, Kazlauskas A. Tyrosines 1021 and 1009 are phosphorylation sites in the carboxy terminus of the platelet-derived growth factor receptor beta subunit and are required for binding of phospholipase C gamma and a 64-kilodalton protein, respectively. *Mol Cell Biol*, 1993, 13: 133–143
- 52 Lennartsson J, Wardega P, Engström U, et al. Alix facilitates the interaction between c-Cbl and platelet-derived growth factor β -receptor and thereby modulates receptor down-regulation. *J Biol Chem*, 2006, 281: 39152–39158
- 53 Cao Y. Multifarious functions of PDGFs and PDGFRs in tumor growth and metastasis. *Trends Mol Med*, 2013, 19: 460–473
- 54 Appiah-Kubi K, Lan T, Wang Y, et al. Platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs) fusion genes involvement in hematological malignancies. *Critical Rev Oncol/Hematol*, 2017, 109: 20–34
- 55 Zou Y S, Hoppman N L, Singh Z N, et al. Novel t(5;11)(q32;q13.4) with NUMA1-PDGFRB fusion in a myeloid neoplasm with eosinophilia with response to imatinib mesylate. *Cancer Genets*, 2017, 212–213: 38–44
- 56 Wågsäter D, Zhu C, Björck H M, et al. Effects of PDGF-C and PDGF-D on monocyte migration and MMP-2 and MMP-9 expression. *Atherosclerosis*, 2009, 202: 415–423
- 57 Hu W, Huang Y. Targeting the platelet-derived growth factor signalling in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharm Physiol*, 2015, 42: 1221–1224
- 58 Breitkopf K, Roeyen C, Sawitz A, et al. Expression patterns of PDGF-A, -B, -C and -D and the PDGF-receptors α and β in activated rat hepatic stellate cells (HSC). *Cytokine*, 2005, 31: 349–357
- 59 Bonner J C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15: 255–273
- 60 Doi T, Ma Y, Dontabaktuni A, et al. Phase I study of olaratumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*, 2014, 105: 862–869
- 61 Becerra C R, Conkling P, Vogelzang N, et al. A phase I dose-escalation study of MEDI-575, a PDGFR α monoclonal antibody, in adults with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharm*, 2014, 74: 917–925
- 62 Shen J, Vil M D, Prewett M, et al. Development of a fully human anti-PDGFR β antibody that suppresses growth of human tumor xenografts and

- enhances antitumor activity of an anti-VEGFR2 antibody. [Neoplasia](#), 2009, 11: 594–604
- 63 Camorani S, Esposito C L, Rienzo A, et al. Inhibition of receptor signaling and of glioblastoma-derived tumor growth by a novel PDGFR β aptamer. [Mol Ther](#), 2014, 22: 828–841
- 64 Kuai J, Mosyak L, Brooks J, et al. Characterization of binding mode of action of a blocking anti-platelet-derived growth factor (PDGF)-B monoclonal antibody, MOR8457, reveals conformational flexibility and avidity needed for PDGF-BB to bind PDGF receptor- β . [Biochemistry](#), 2015, 54: 1918–1929
- 65 Davies D R, Gelinis A D, Zhang C, et al. Unique motifs and hydrophobic interactions shape the binding of modified DNA ligands to protein targets. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2012, 109: 19971–19976
- 66 Pardanani A, D’Souza A, Knudson R A, et al. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFR α -mutated patients with eosinophilia: Survival and clinical outcome. [Leukemia](#), 2012, 26: 2439–2441
- 67 Reardon D A, Dresemann G, Taillibert S, et al. Multicentre phase II studies evaluating imatinib plus hydroxyurea in patients with progressive glioblastoma. [Br J Cancer](#), 2009, 101: 1995–2004
- 68 Lierman E, Michaux L, Beullens E, et al. FIP1L1-PDGFR α D842V, a novel panresistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFR α T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib. [Leukemia](#), 2009, 23: 845–851
- 69 Wang P, Song L, Ge H, et al. Crenolanib, a PDGFR inhibitor, suppresses lung cancer cell proliferation and inhibits tumor growth *in vivo*. [Oncotargets Ther](#), 2014, 7: 1761–1768
- 70 Hojjat-Farsangi M. Small-molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinases: Promising tools for targeted cancer therapies. [Inter J Mol Sci](#), 2014, 15: 13768–13801
- 71 Heinrich M C, Griffith D, McKinley A, et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFR α D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. [Clin Cancer Res](#), 2012, 18: 4375–4384
- 72 Shulman T, Sauer F G, Jackman R M, et al. An antibody reactive with domain 4 of the platelet-derived growth factor β receptor allows BB binding while inhibiting proliferation by impairing receptor dimerization. [J Biol Chem](#), 1997, 272: 17400–17404
- 73 Petti L M, Talbert-Slagle K, Hochstrasser M L, et al. A single amino acid substitution converts a transmembrane protein activator of the platelet-derived growth factor β receptor into an inhibitor. [J Biol Chem](#), 2013, 288: 27273–27286
- 74 Gao Y, Cao E, Julius D, et al. TRPV1 structures in nanodiscs reveal mechanisms of ligand and lipid action. [Nature](#), 2016, 534: 347–351

The structural and functional studies of the PDGF receptors

WANG MeiMei, QIN XiaoHong & MI LiZhi

School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072, China

The platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs), including the PDGFR α and PDGFR β , are typical class III receptor tyrosine kinases. They regulate important physiopathological processes, including angiogenesis, wound healing, and tumor cell proliferation, migration and survival. Overexpression of platelet-derived growth factors (PDGFs) and their receptors or activating mutations of PDGF receptors had been linked to a series of diseases, such as tumorigenesis, fibrosis and cardiovascular diseases. Therefore, PDGFs/PDGFRs had been validated as important therapeutic targets in the treatment of these diseases. Herein, we reviewed the progress in the structural and functional studies of PDGFR signaling, their regulation, and their association with human diseases. In addition, we discussed the therapeutic strategies undertaken on targeting dysregulated PDGF/PDGFR signaling. Moreover, we provided our perspectives on future research directions.

PDGFR, PDGF, targeted therapeutics

doi: [10.1360/N052018-00242](https://doi.org/10.1360/N052018-00242)