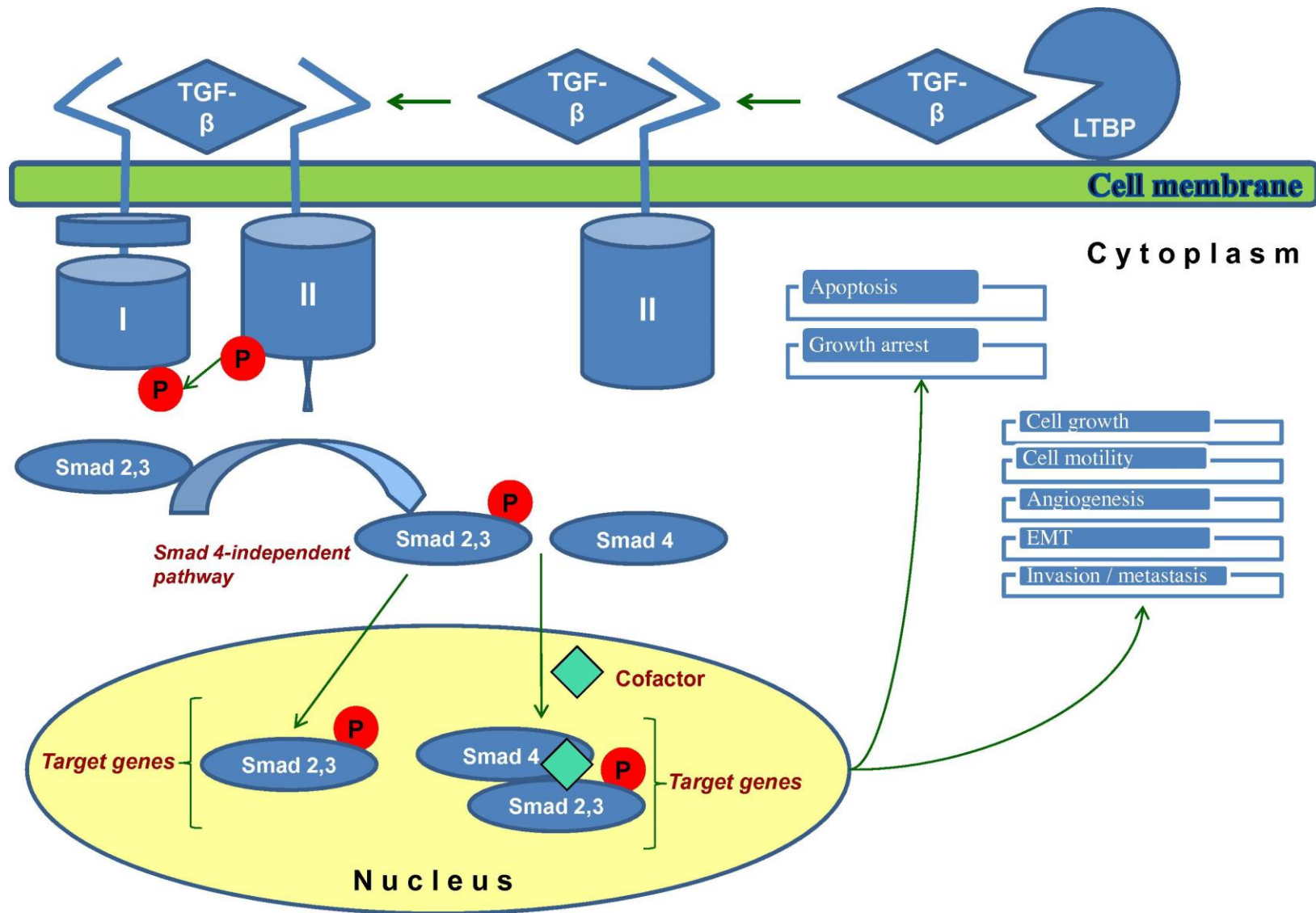


Сигнальный путь TGF- β

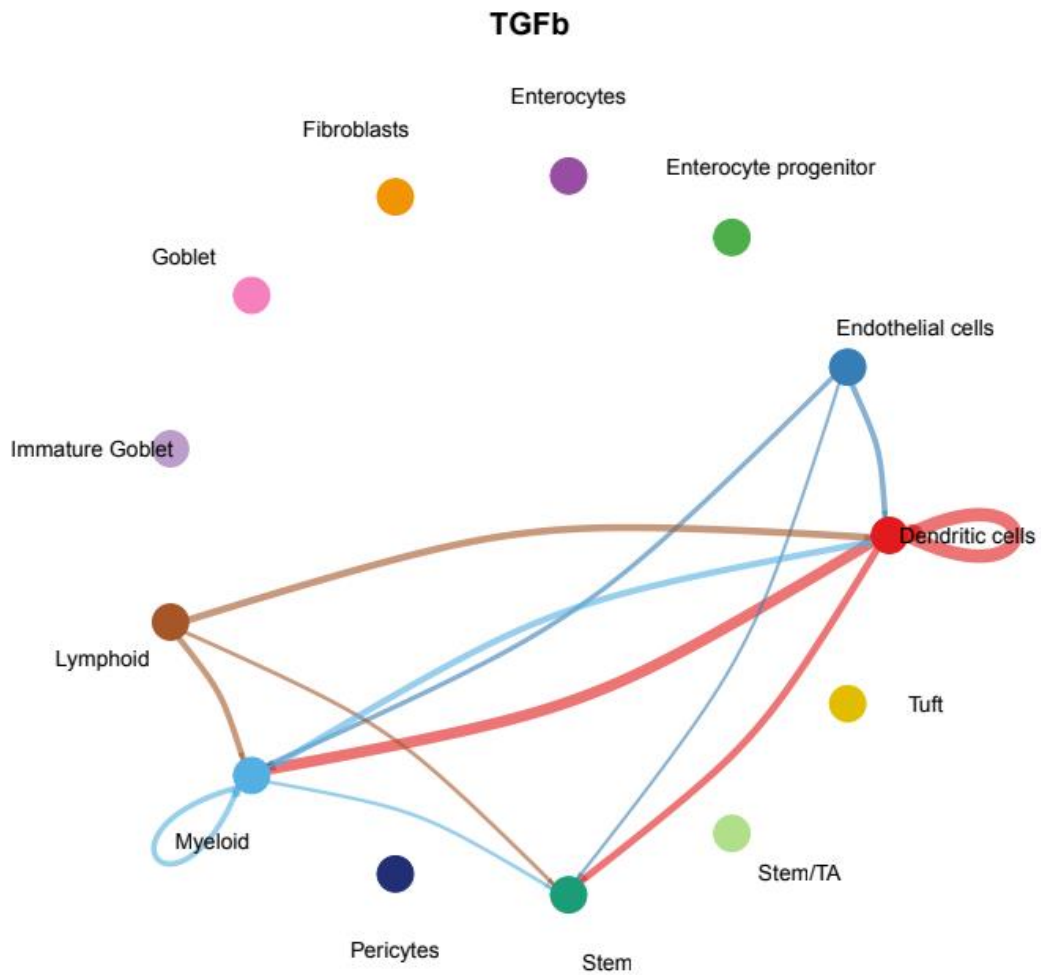
Основные этапы и положения (кратко)

- Все члены семейства TGF- β кодируется разными генами, хотя они действуют через один и тот же сигнальный каскад.
 - Они хранятся во внеклеточном матриксе в прикрепленном к латентным белкам, связывающим TGF- β (LTBP), состоянии. Такое связывание предотвращает взаимодействие TGF- β с рецепторами.
1. TGF- β 1 взаимодействует с TGF- β RII (рецептором II типа), который, в свою очередь, привлекает и активирует TGF- β RI (рецептор I типа).
 2. Smad2 и Smad3 фосфорилируются по карбоксильным концевым серинам активированным рецептором TGF- β RI и образуют гетеромерные комплексы со Smad4.
 3. В результате комплекс Smad2/3/4 перемещается в ядро и связывается с определёнными регуляторными элементами для транскрипции генов-мишеней.
- Smad4 может проникать в ядро только в комплексе с R-Smad, в то время как Smad2 и Smad3 могут делать это независимо от Smad4. Это подчеркивает регуляторную функцию Smad4.

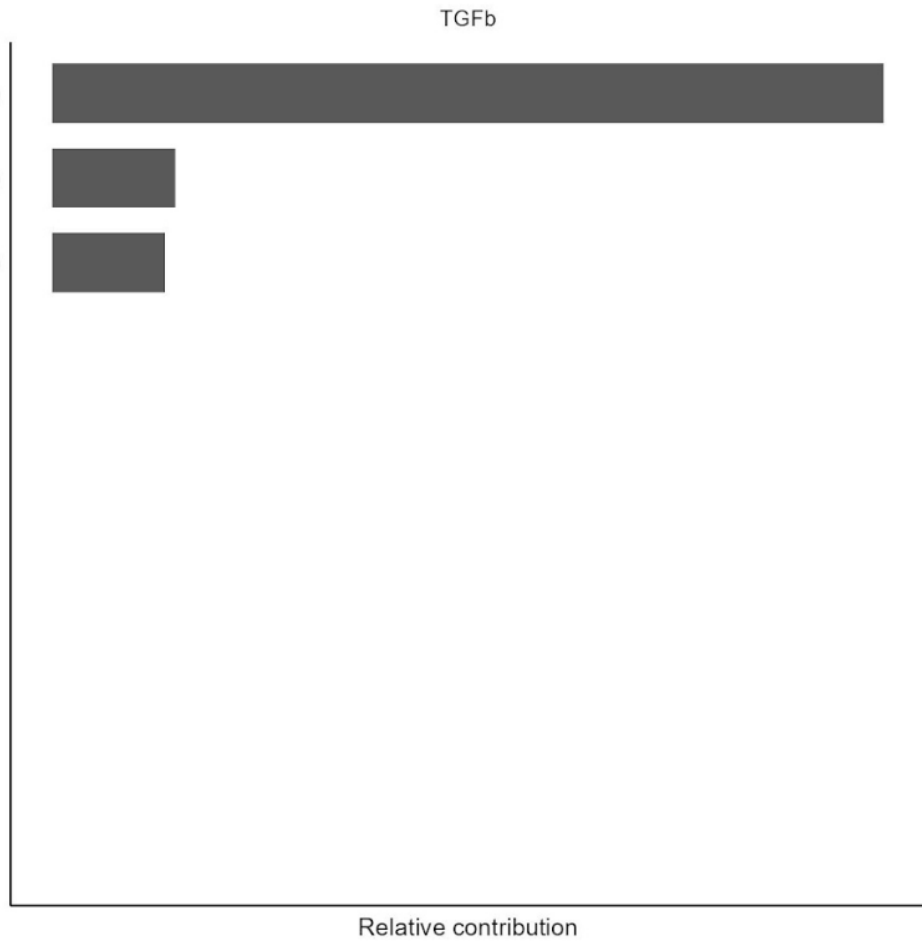
Схематическое изображение сигнального пути TGF- β /Smad.



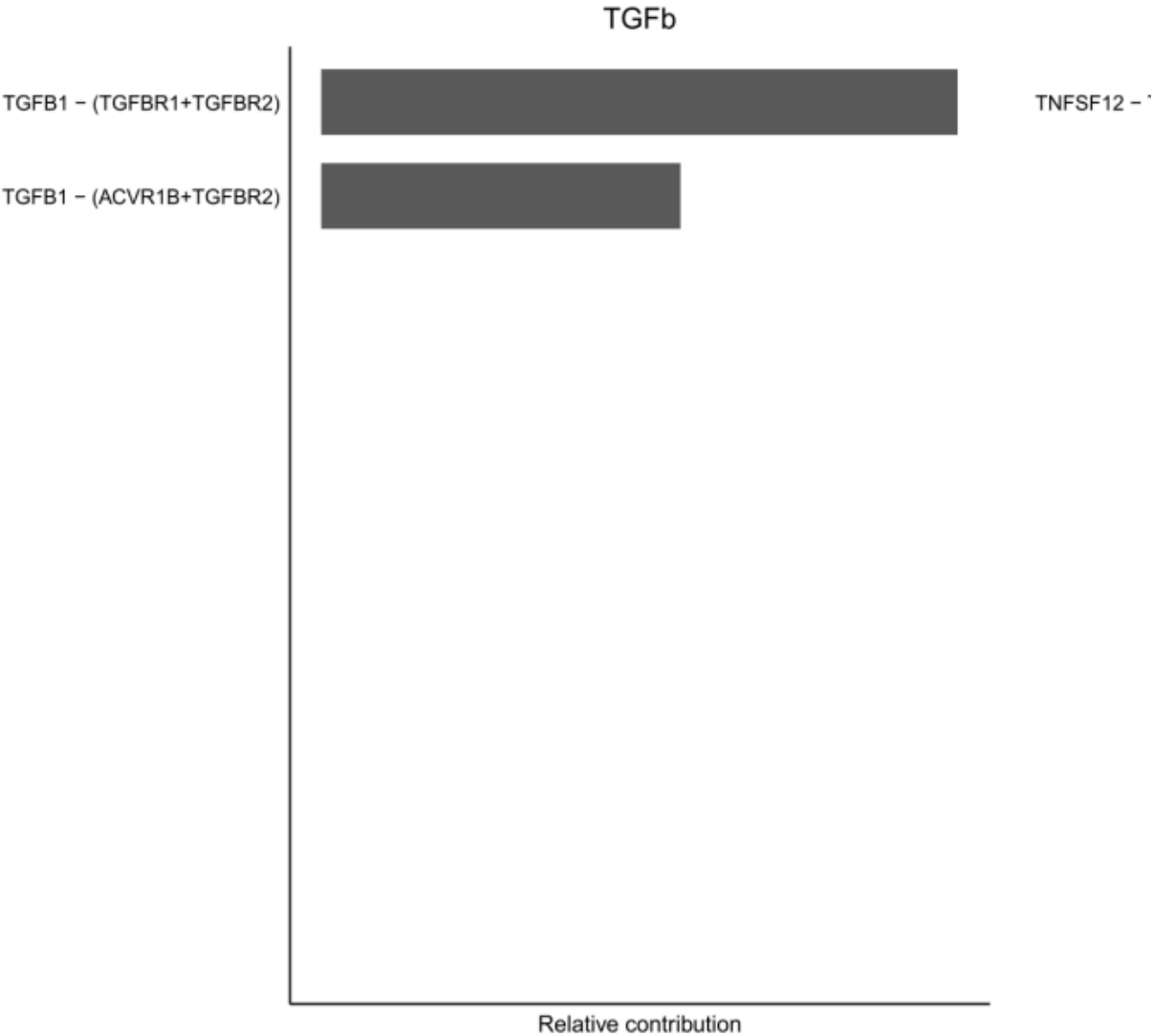
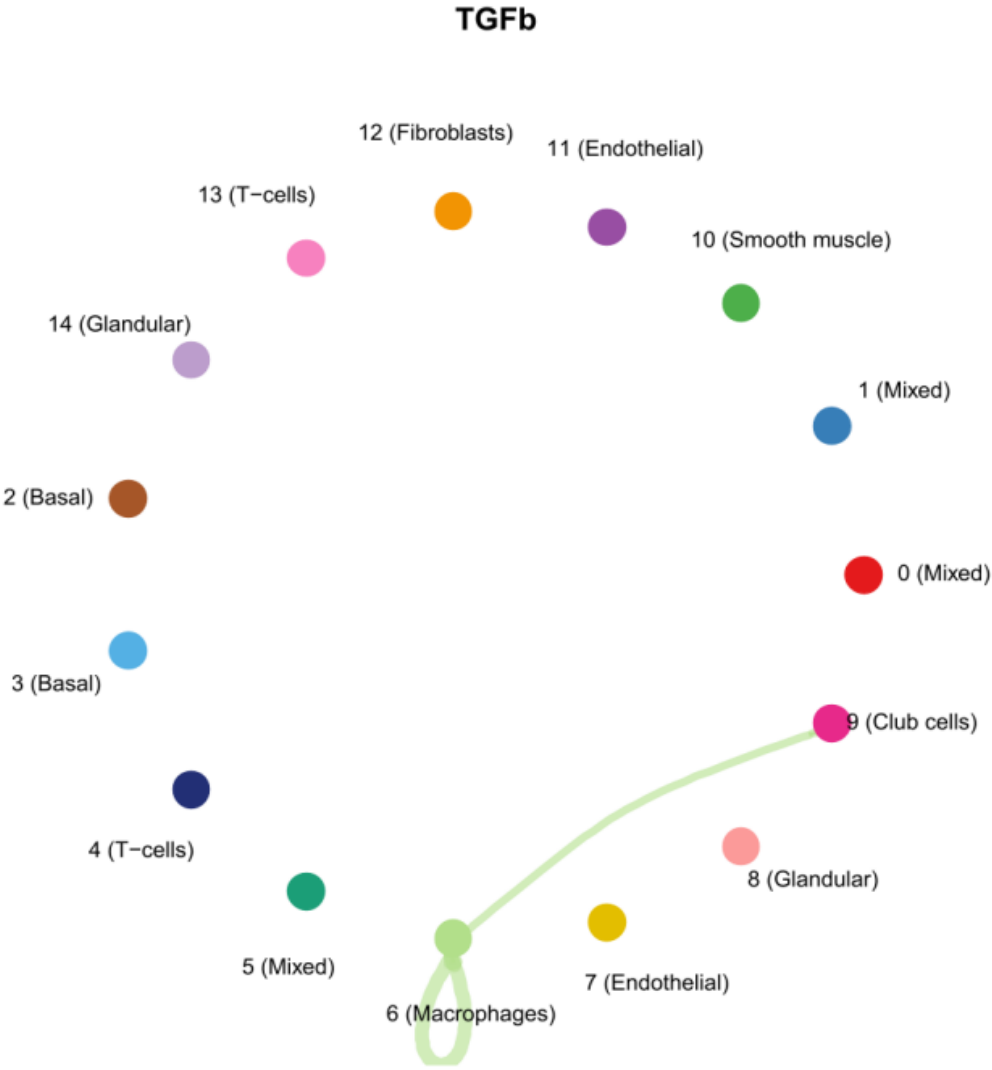
COLON



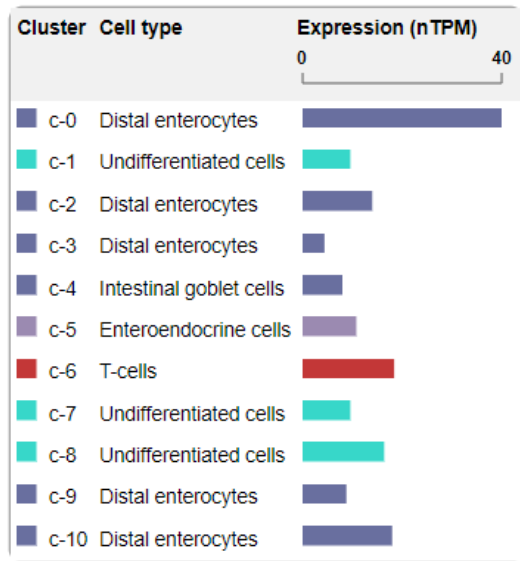
TGFB1 - (TGFB1+TGFB2)
 TGFB1 - (ACVR1B+TGFB2)
 TGFB1 - (ACVR1C+TGFB2)



PROSTATE

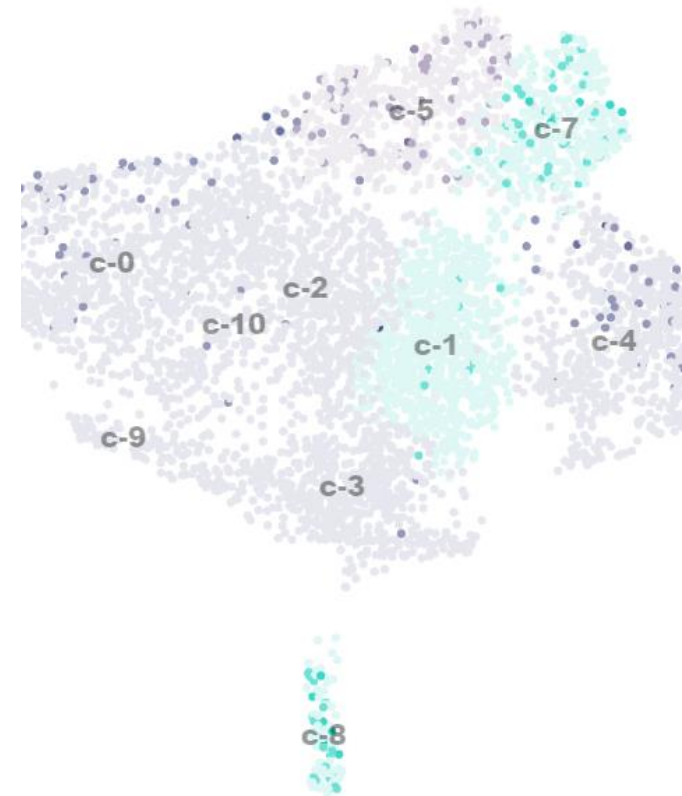
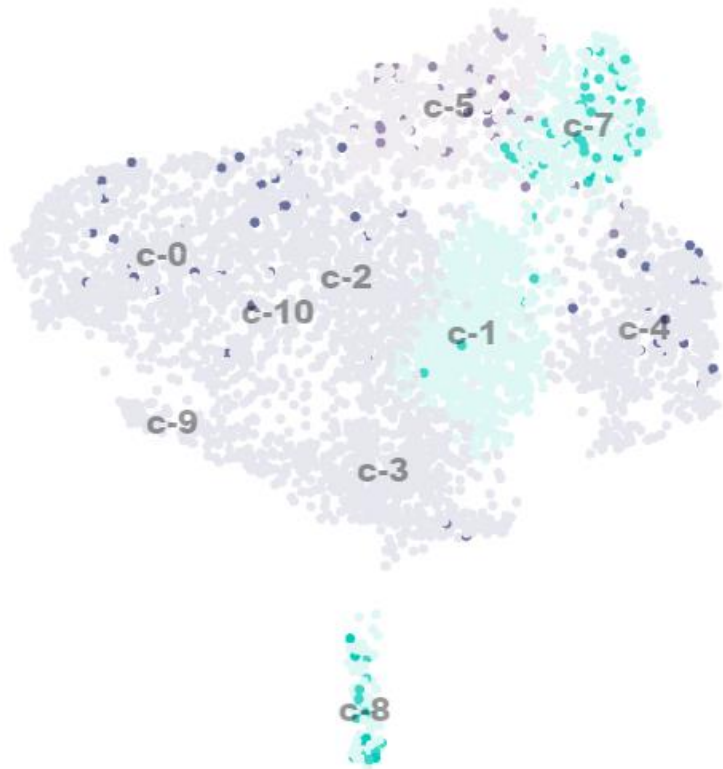
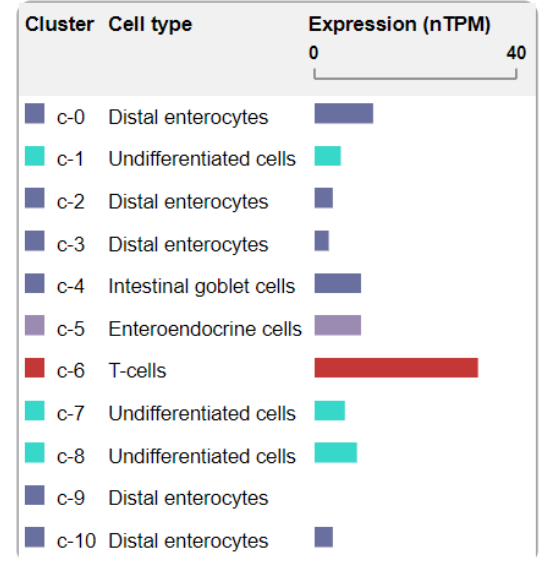


Данные с ProteinAtlas - COLON

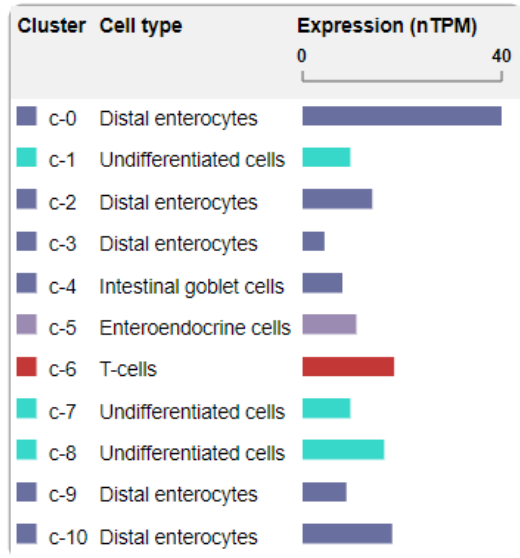


TGF-βRI

TGF-βRII



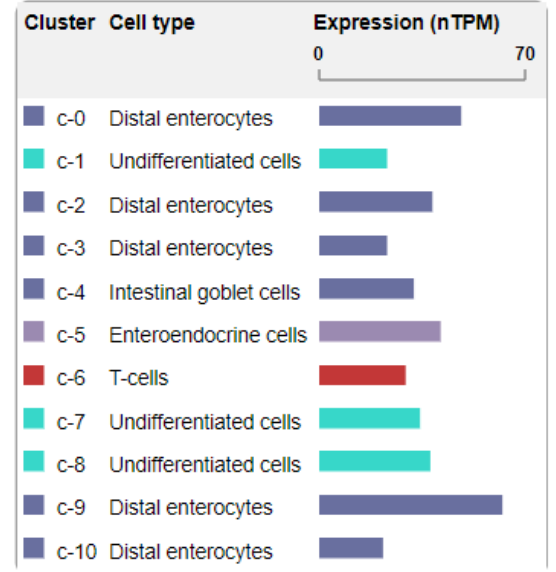
Данные с ProteinAtlas - COLON



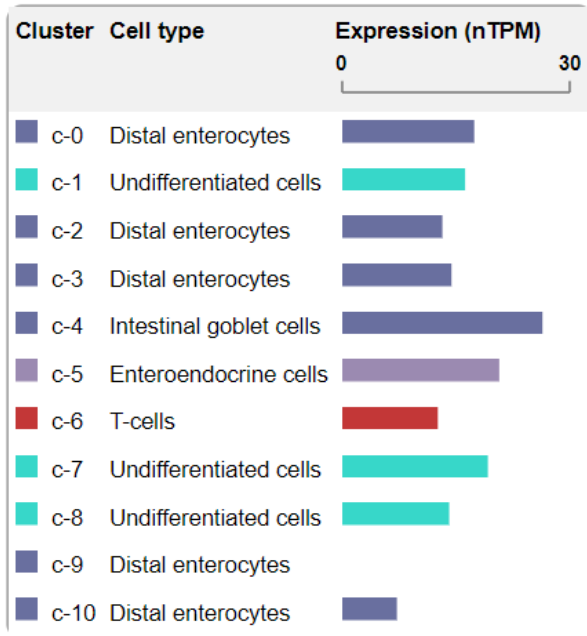
Smad3



Smad2



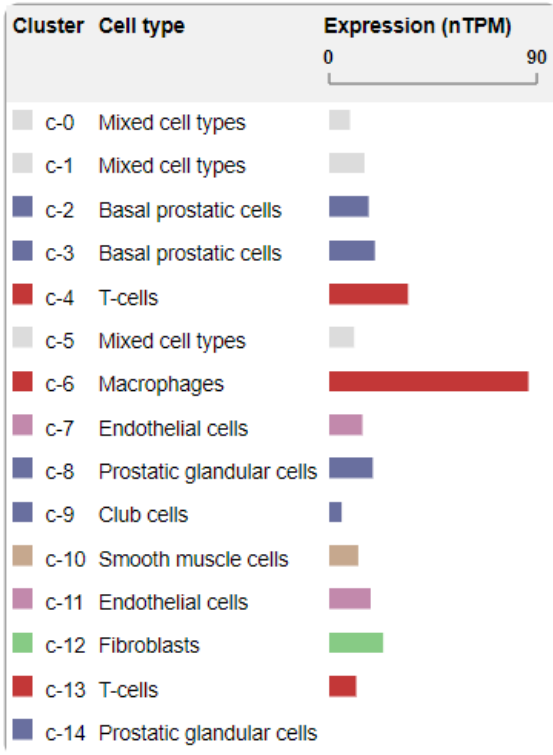
Данные с ProteinAtlas - COLON



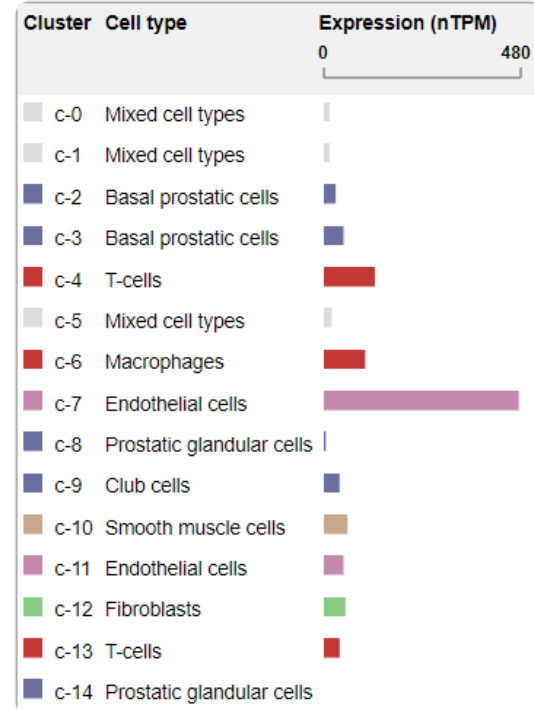
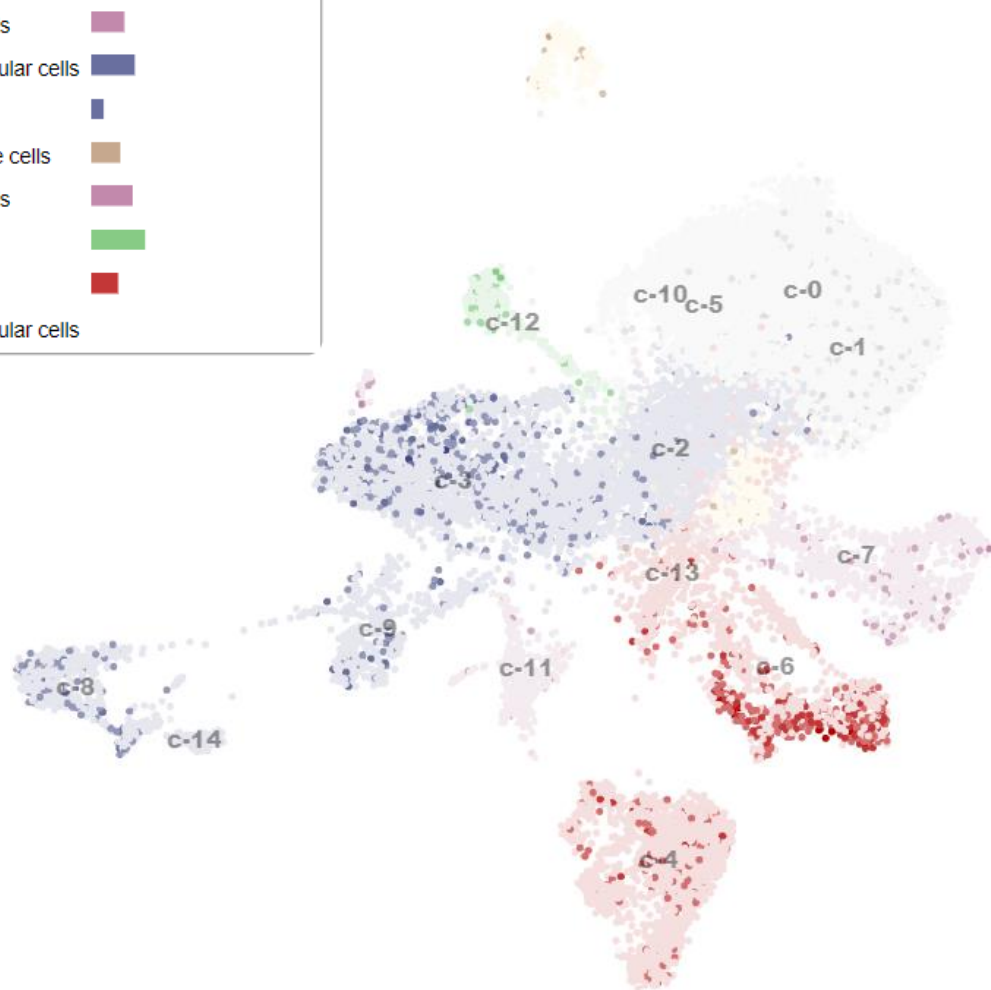
Smad4



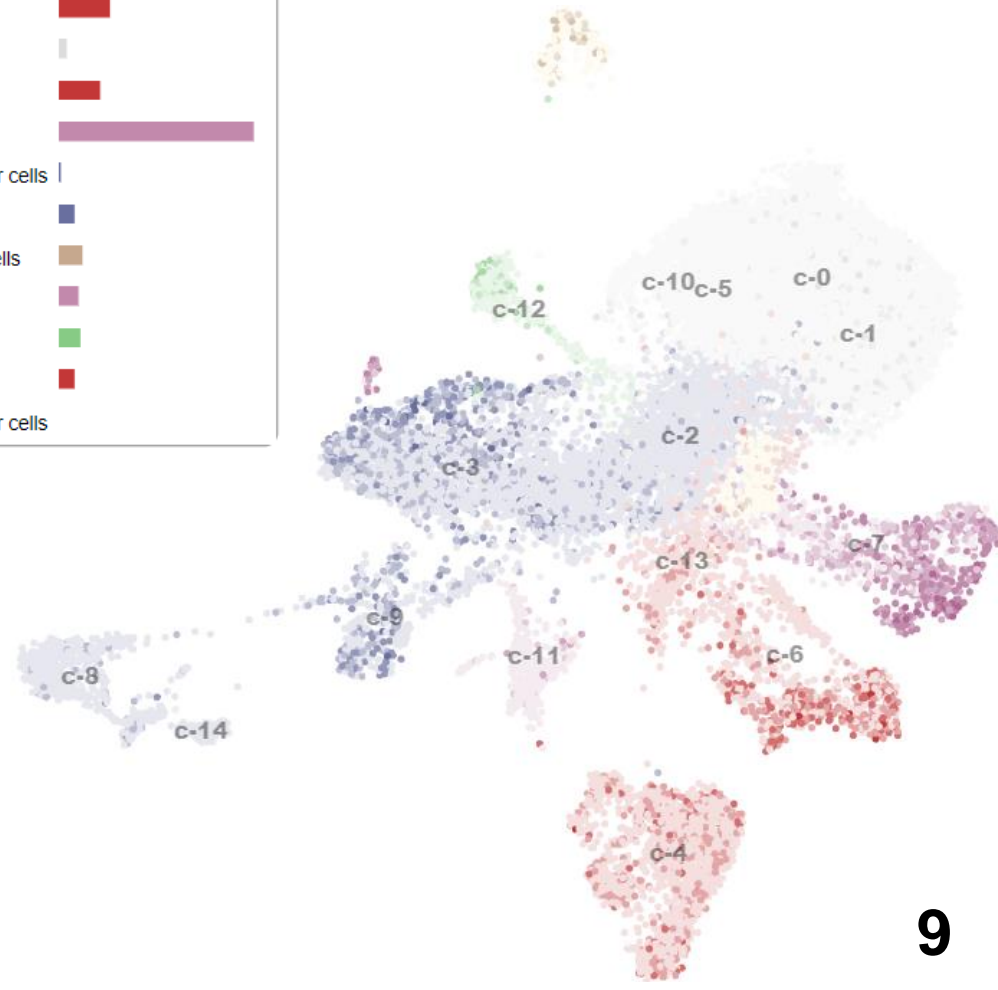
Данные с ProteinAtlas - PROSTATE



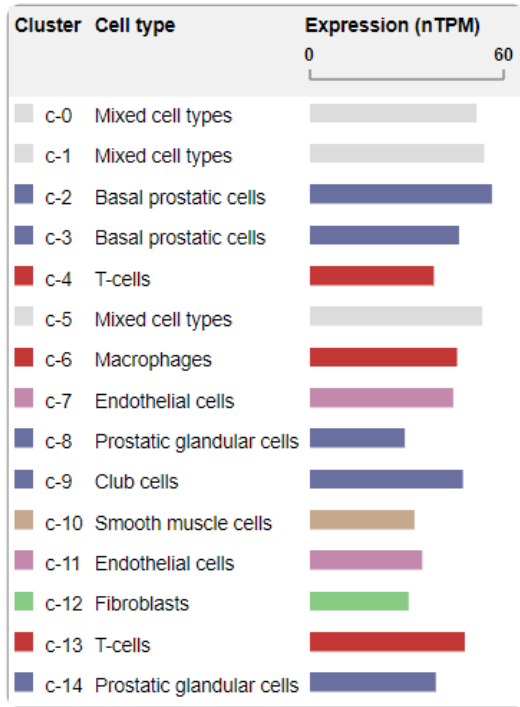
TGF-βRI



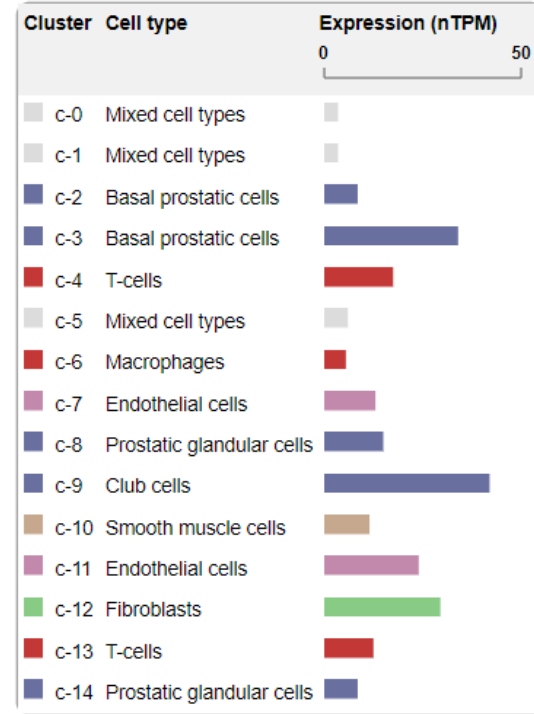
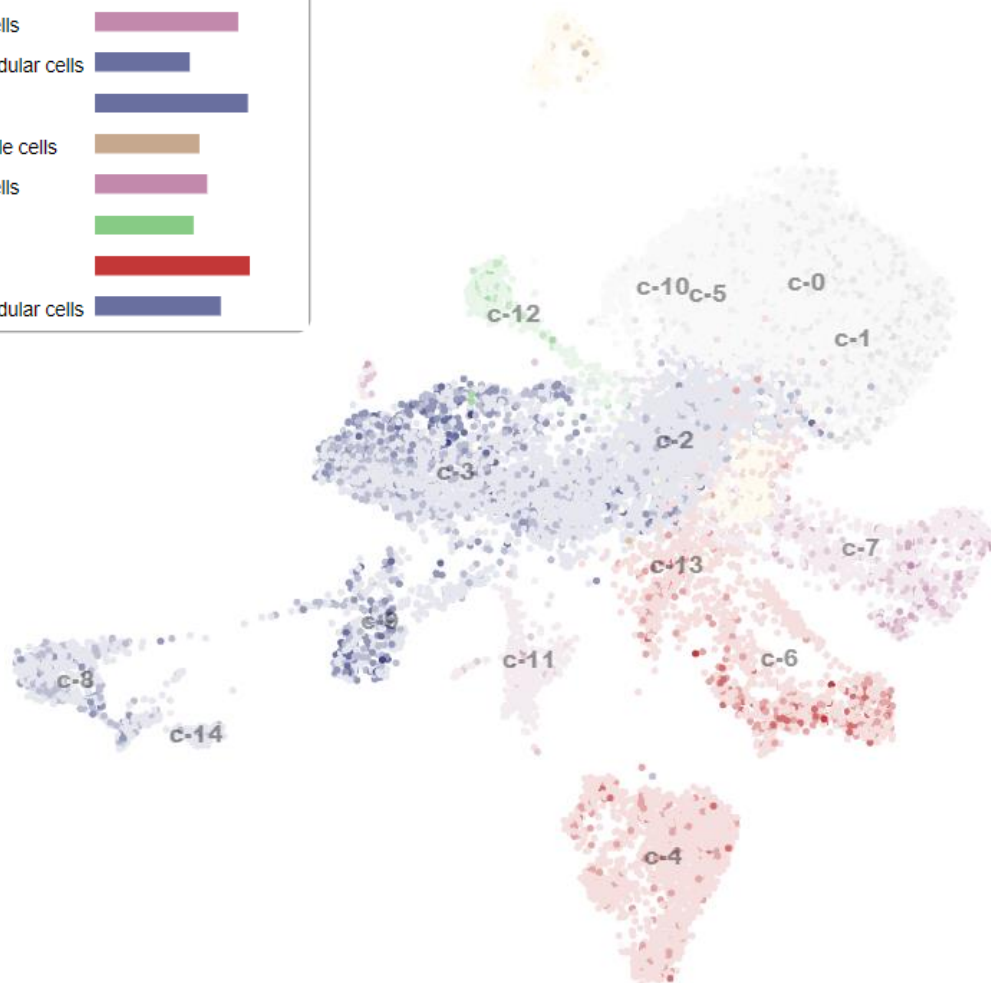
TGF-βRII



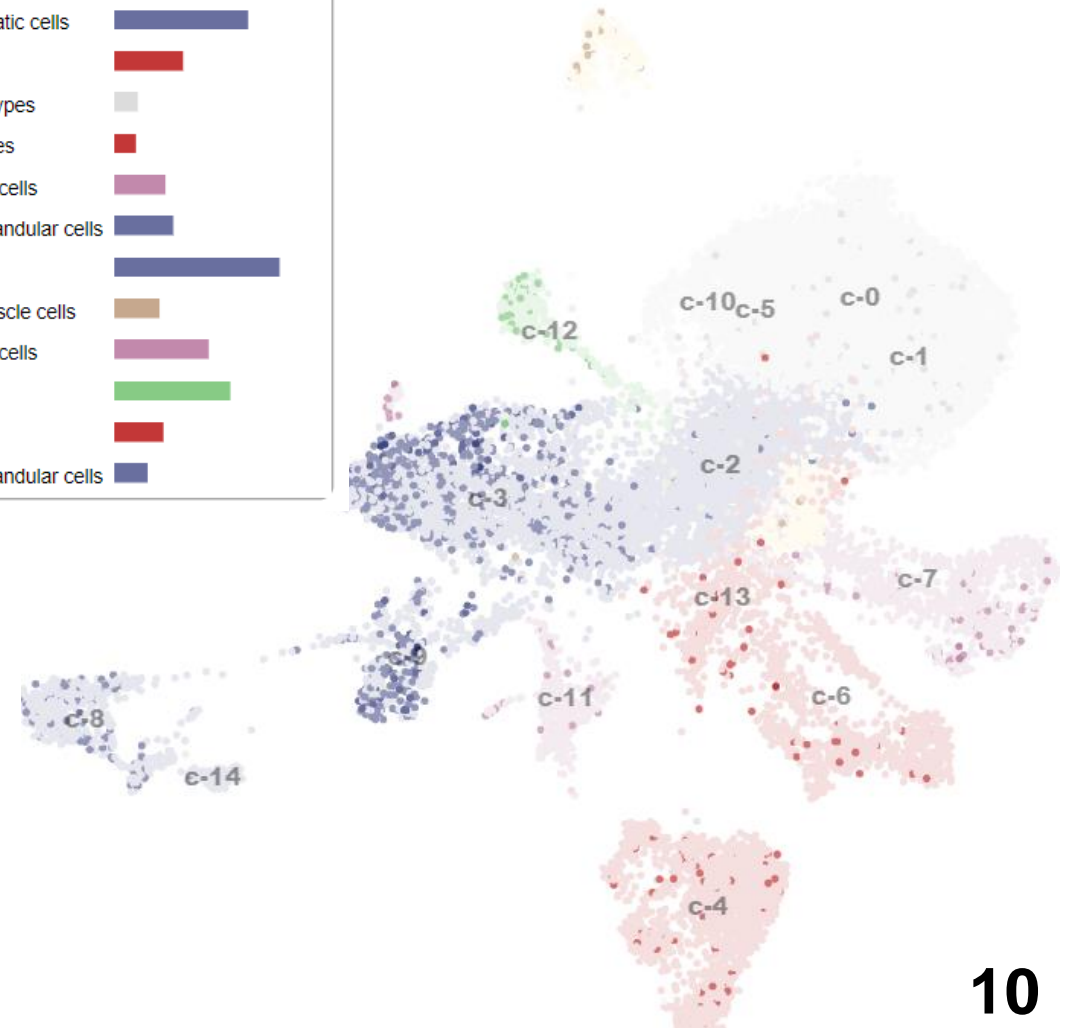
Данные с ProteinAtlas - PROSTATE



Smad2

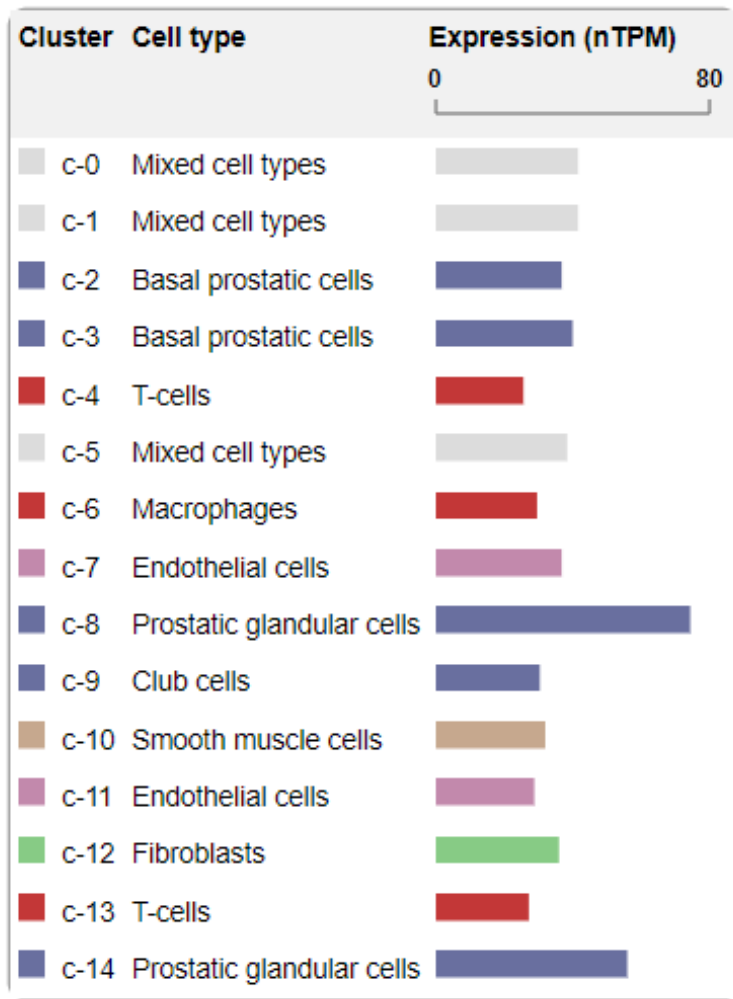


Smad3



Данные с ProteinAtlas - PROSTATE

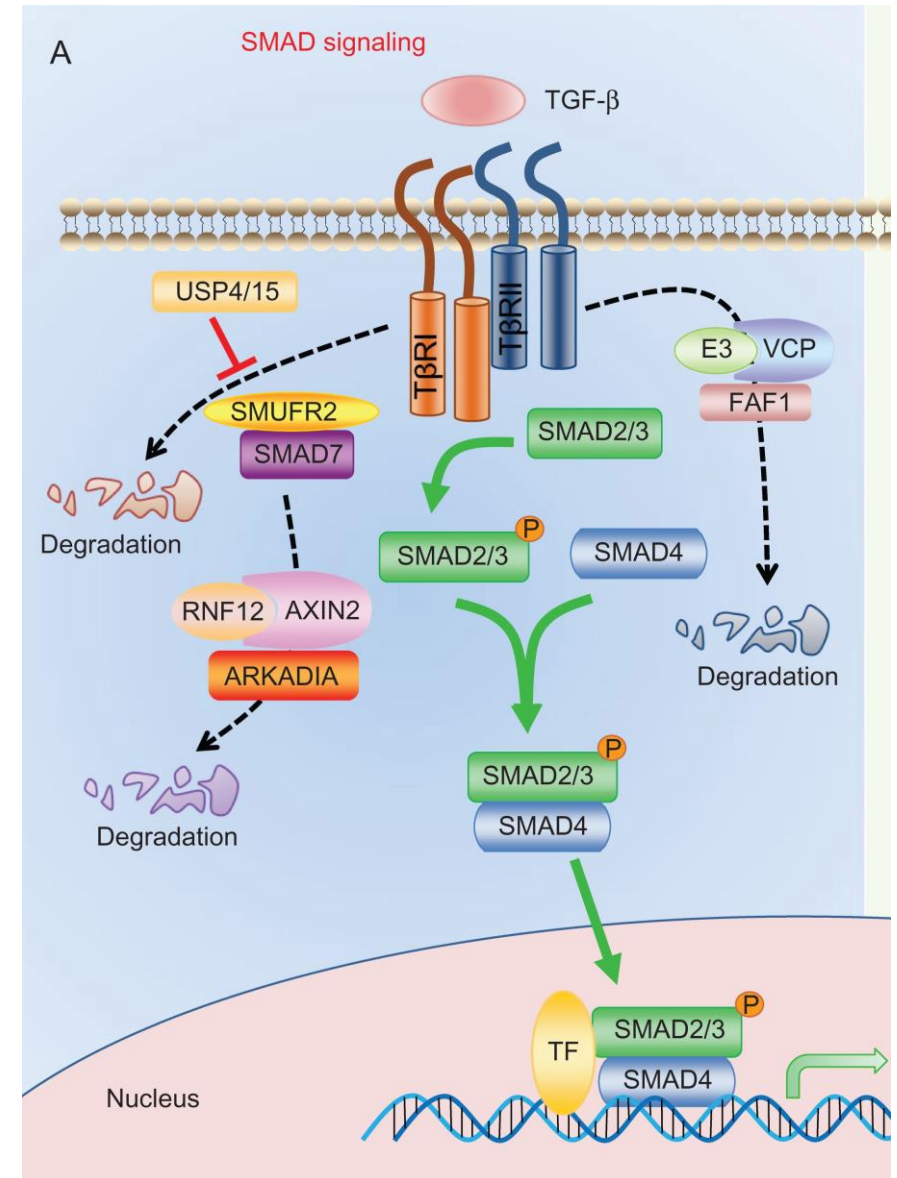
Smad4



Регуляция пути TGF- β с помощью Smad6/7

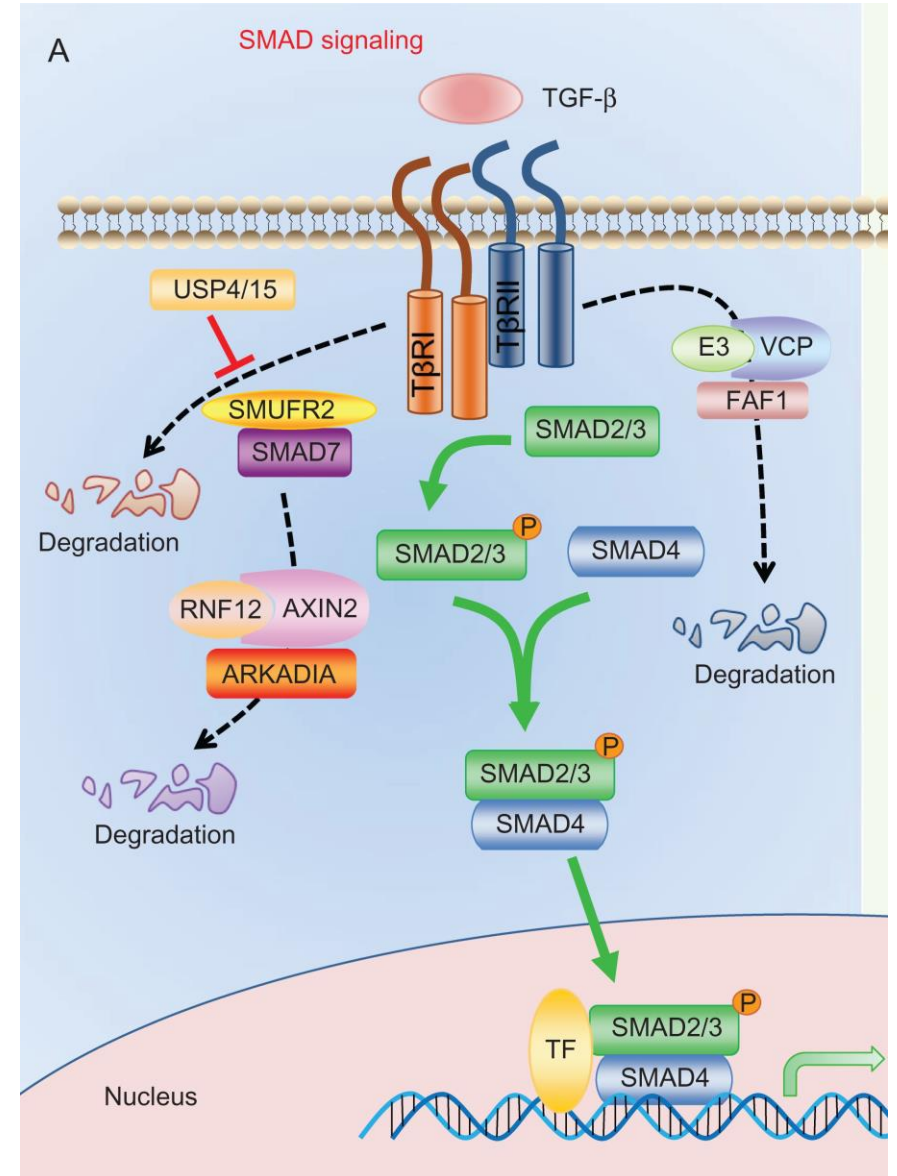
- Ингибирующие SMAD6/7 могут конкурировать с R-SMAD за присоединение к рецепторам I типа и предотвращать активацию R-SMAD путём фосфорилирования.
- SMAD7 может способствовать убиквитилированию и деградации рецепторов I типа путём привлечения E3-лигаз SMURF1 и SMURF2. В комплексе T β RI-SMAD7-SMURF1/2 SMAD7 привлекает фермент E2, конъюгирующий убиквитин, UbcH7, чтобы стимулировать активность SMURF1/2.
- SMAD7 может инактивировать T β RI, привлекая две E3-лигазы HECT-типа, WWP1/Tiu1 и NEDD4-2, что приводит к убиквитилированию и деградации T β RI.
- SMAD7 регулируется на уровне транскрипции сигналами TGF- β и участвует в цикле отрицательной обратной связи, регулирующем амплитуду и продолжительность передачи сигналов TGF- β /SMAD.

Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), Volume 50, Issue 1, January 2018, Pages 121–132,
<https://doi.org/10.1093/abbs/gmx123>

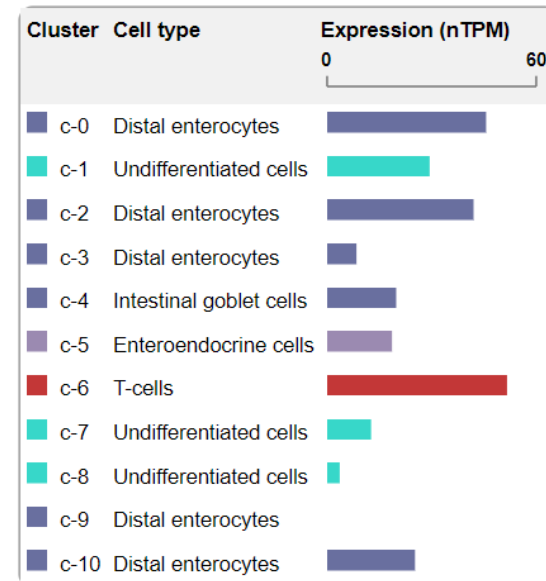
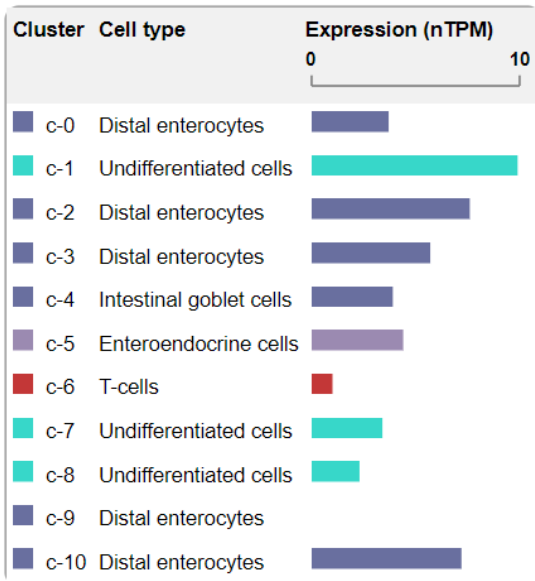


Регуляция пути TGF- β с помощью лигаз RNF12 и ARKADIA

- Убиквитинлигаза E3 RLIM/RNF12 – ключевой регулятор SMAD7 на уровне белка. RNF12 связывается с гомеодоменом LIM и нацеливает его кофактор (CLIM) на деградацию.
- Лигаза E3 ARKADIA может усиливать передачу сигналов TGF- β благодаря опосредованной убиквитином деградации SMAD7. В эмбриональных клетках ARKADIA также напрямую взаимодействует с рецепторно-фосфорилированными SMAD2/3 и убиквитинирует эти белки, что приводит к кратковременной активации и деградации SMAD2/3.

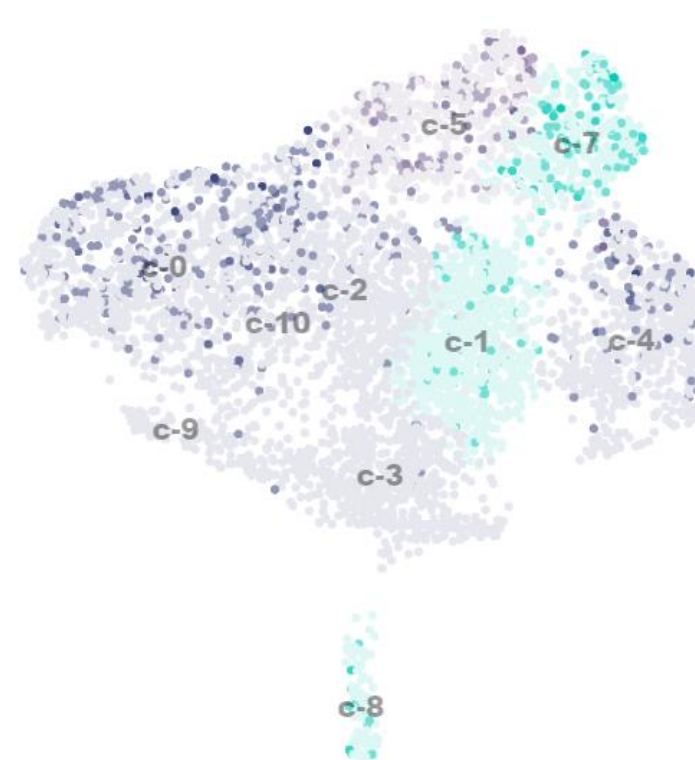
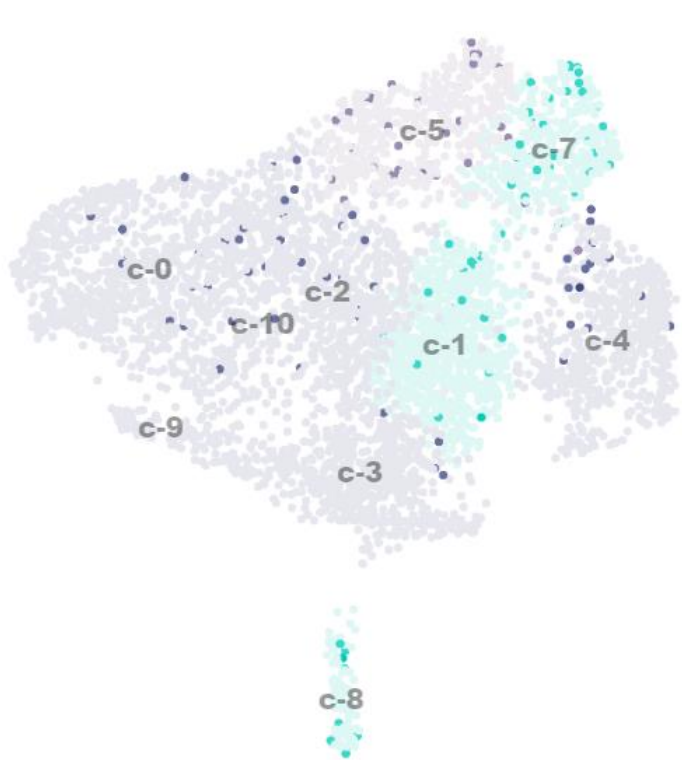


Данные с ProteinAtlas - COLON

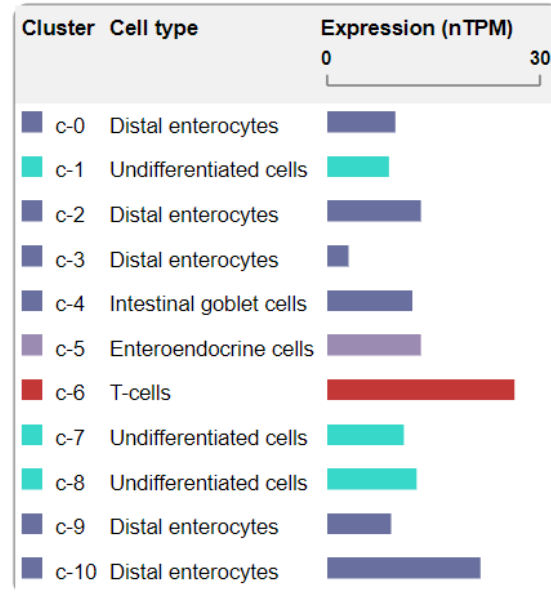
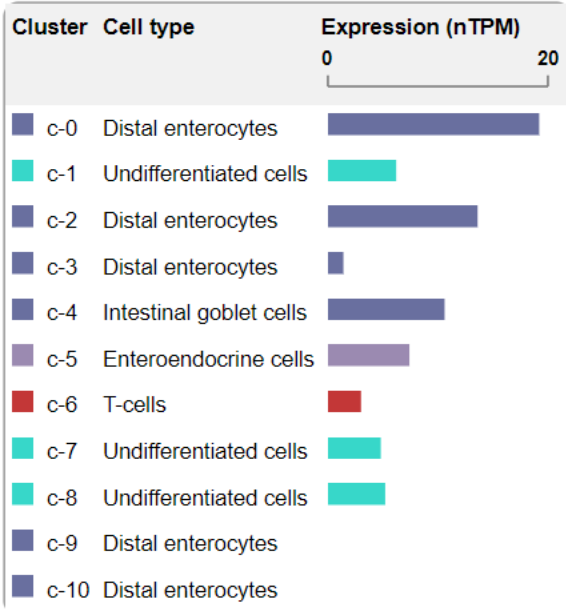


Smad6

Smad7

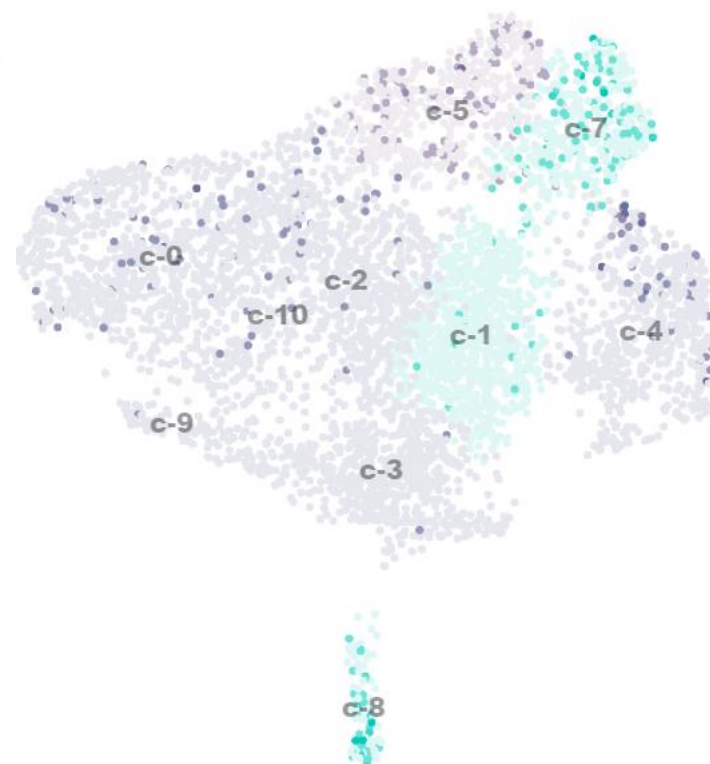
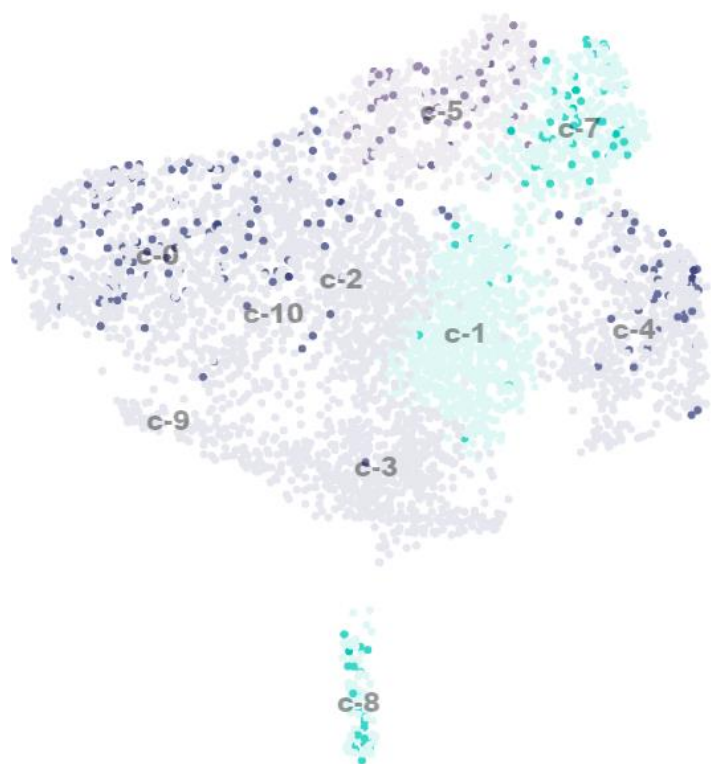


Данные с ProteinAtlas - COLON

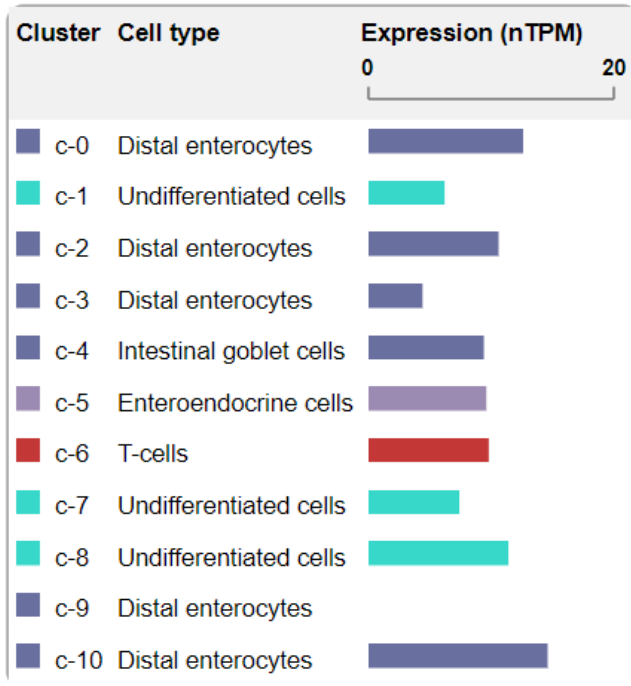


SMURF1

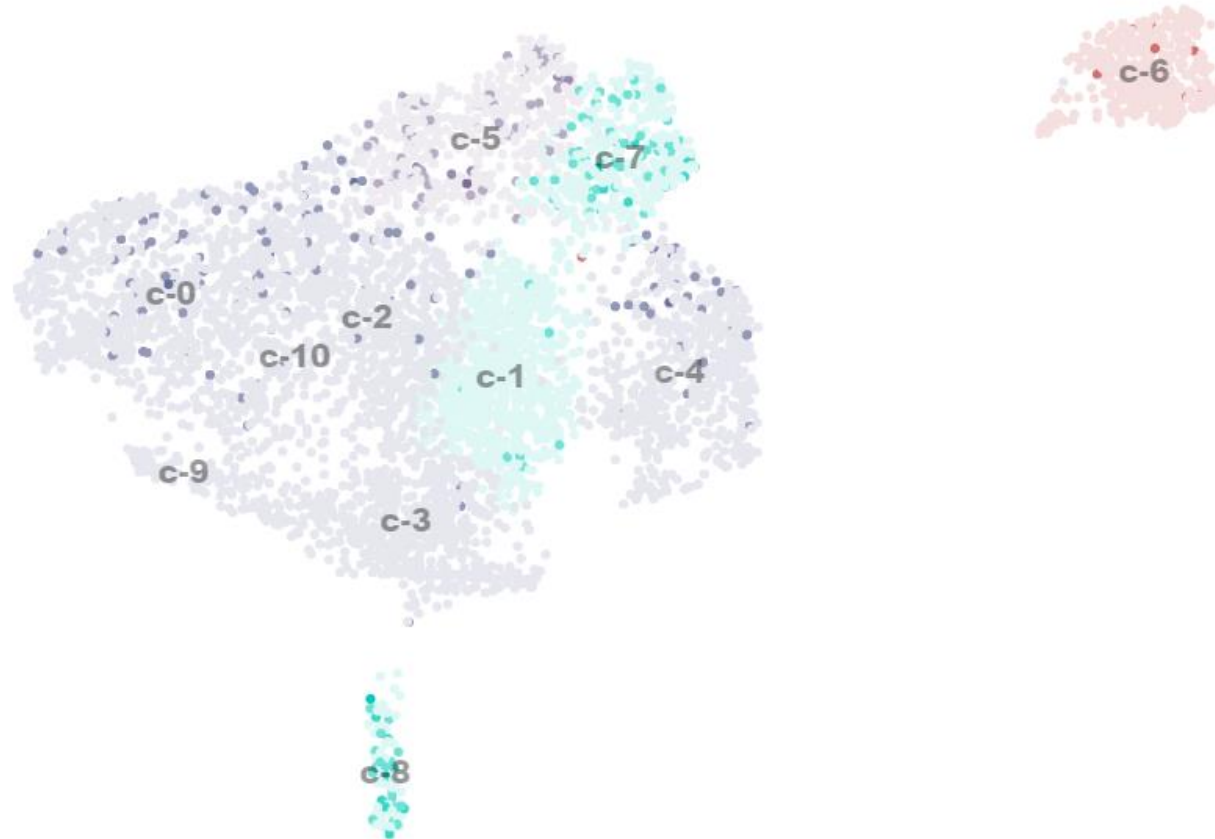
RLIM



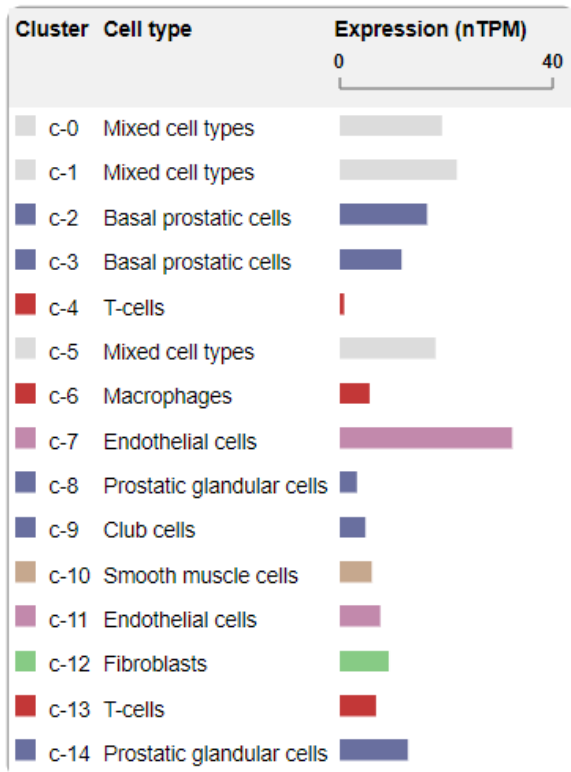
Данные с ProteinAtlas - COLON



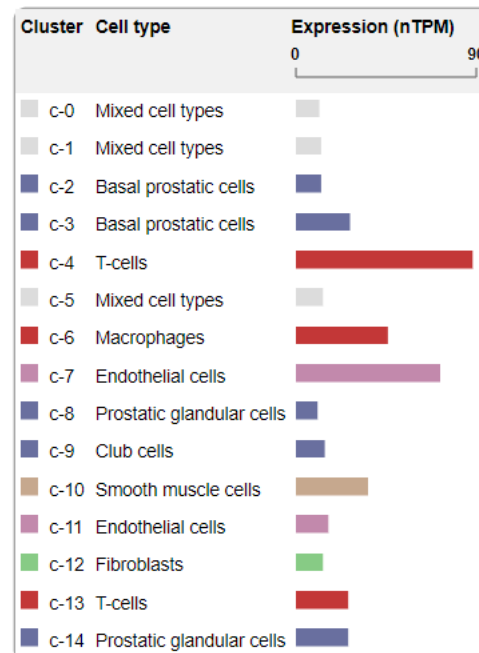
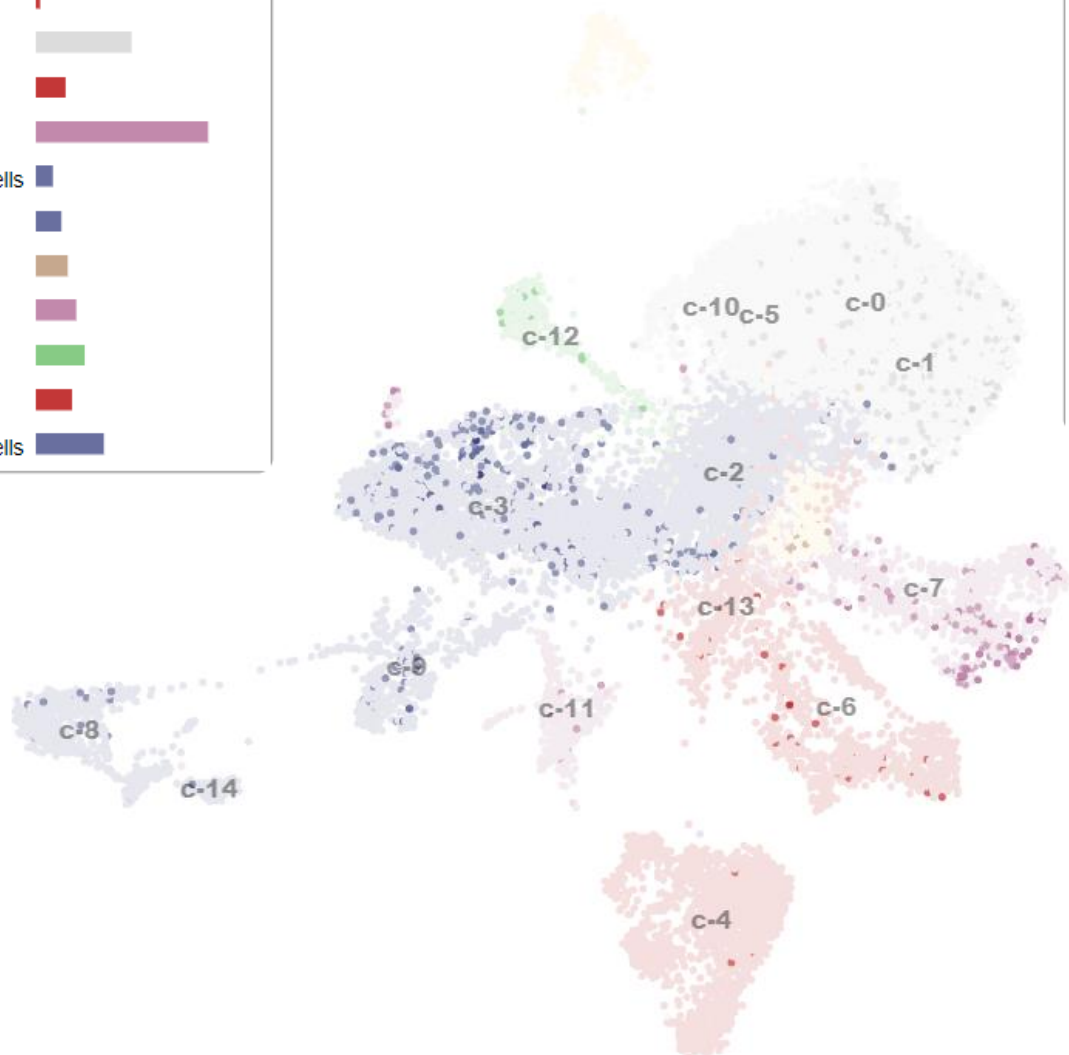
ARKADIA



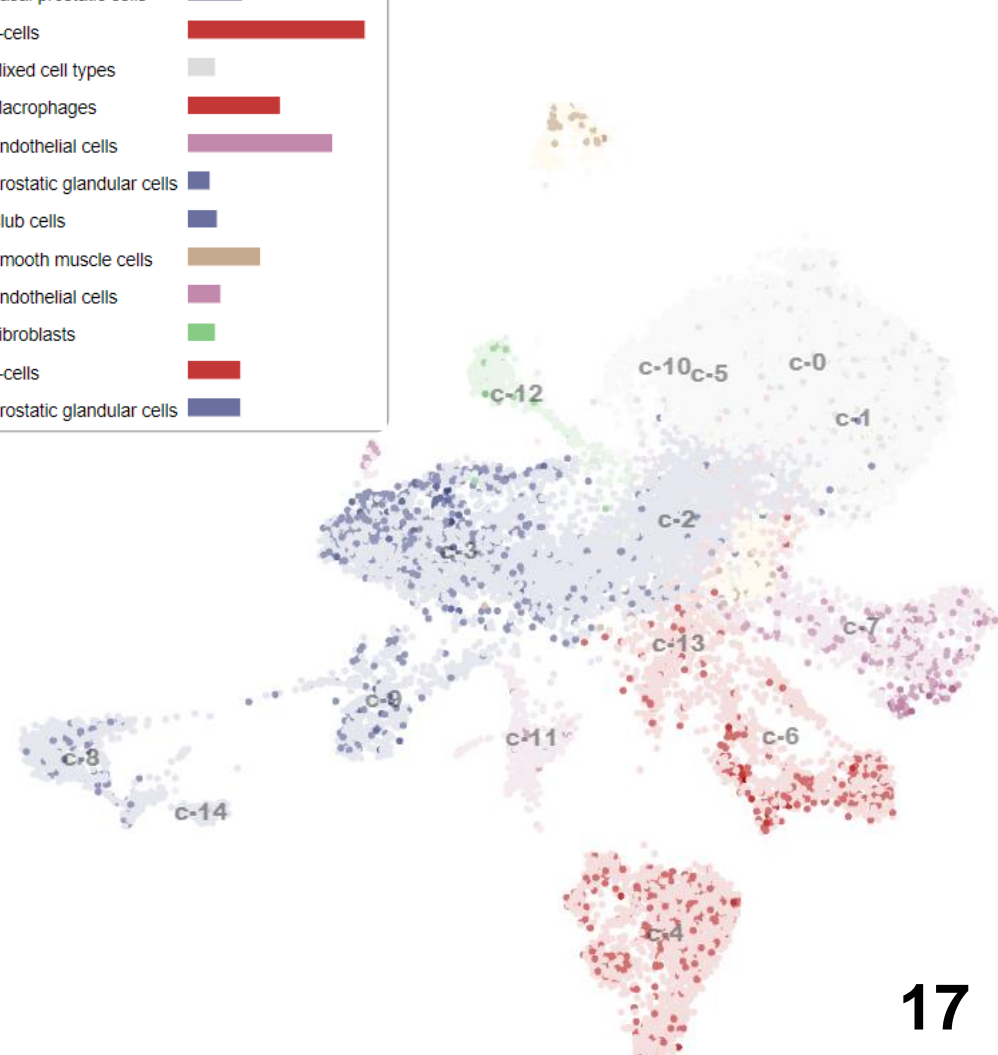
Данные с ProteinAtlas - PROSTATE



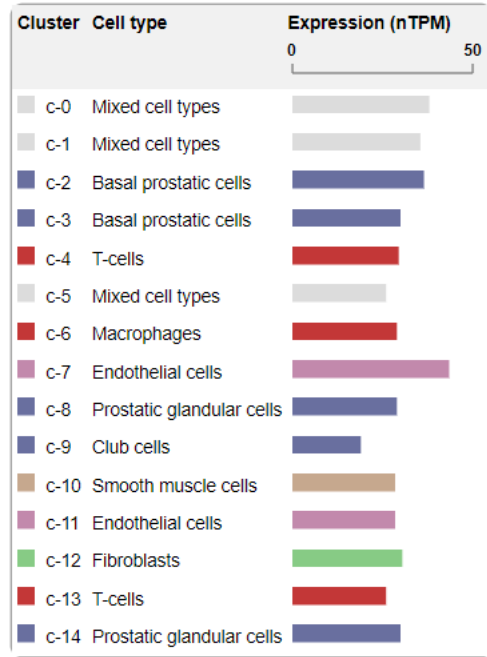
Smad6



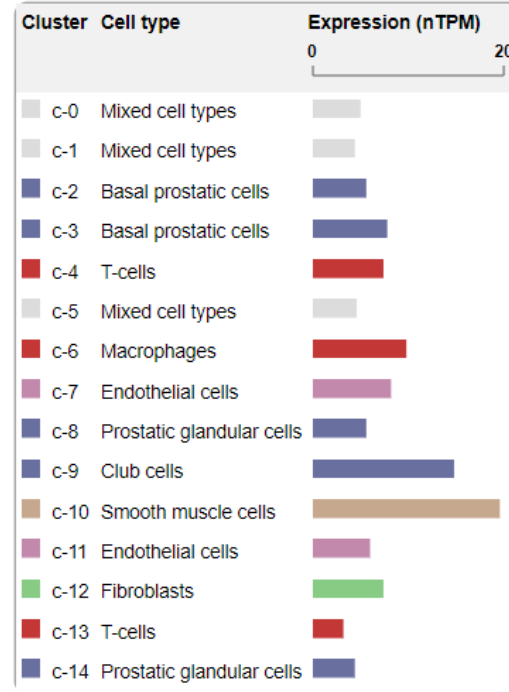
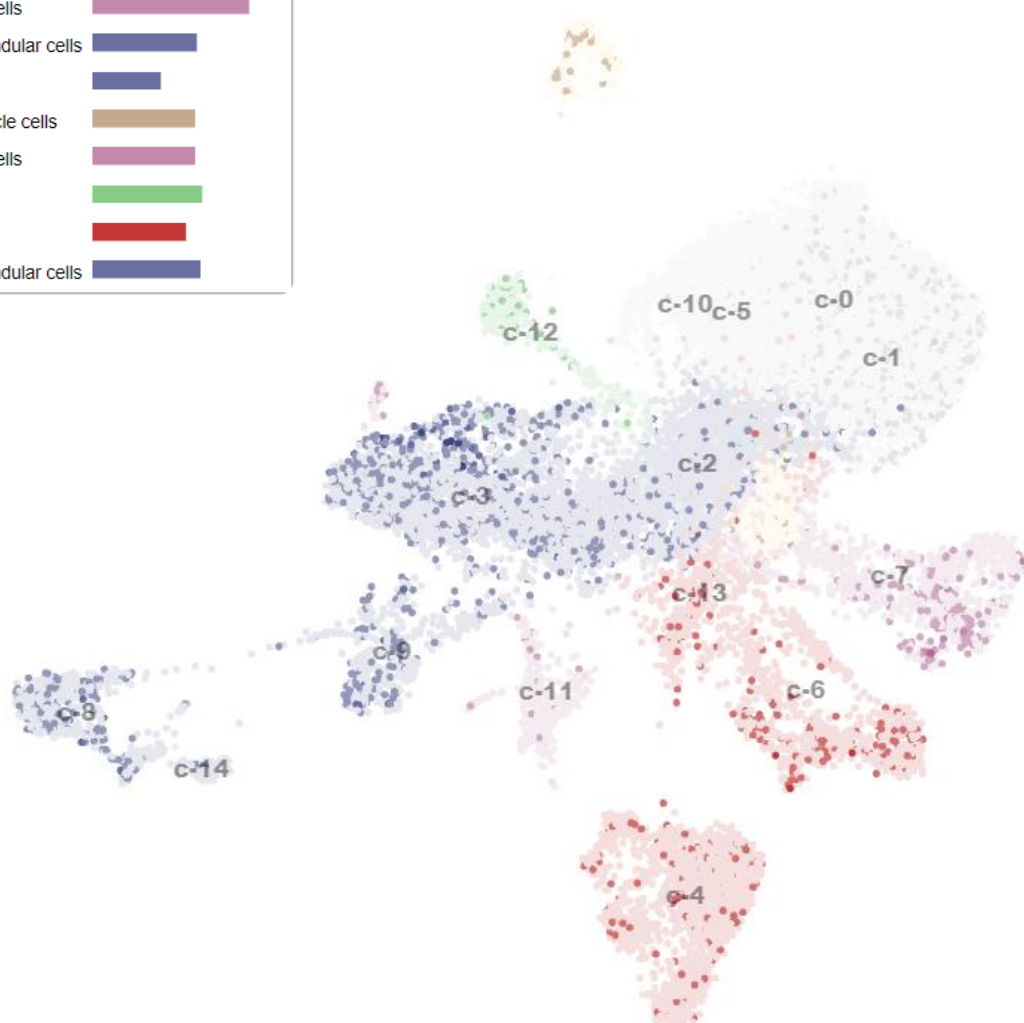
Smad7



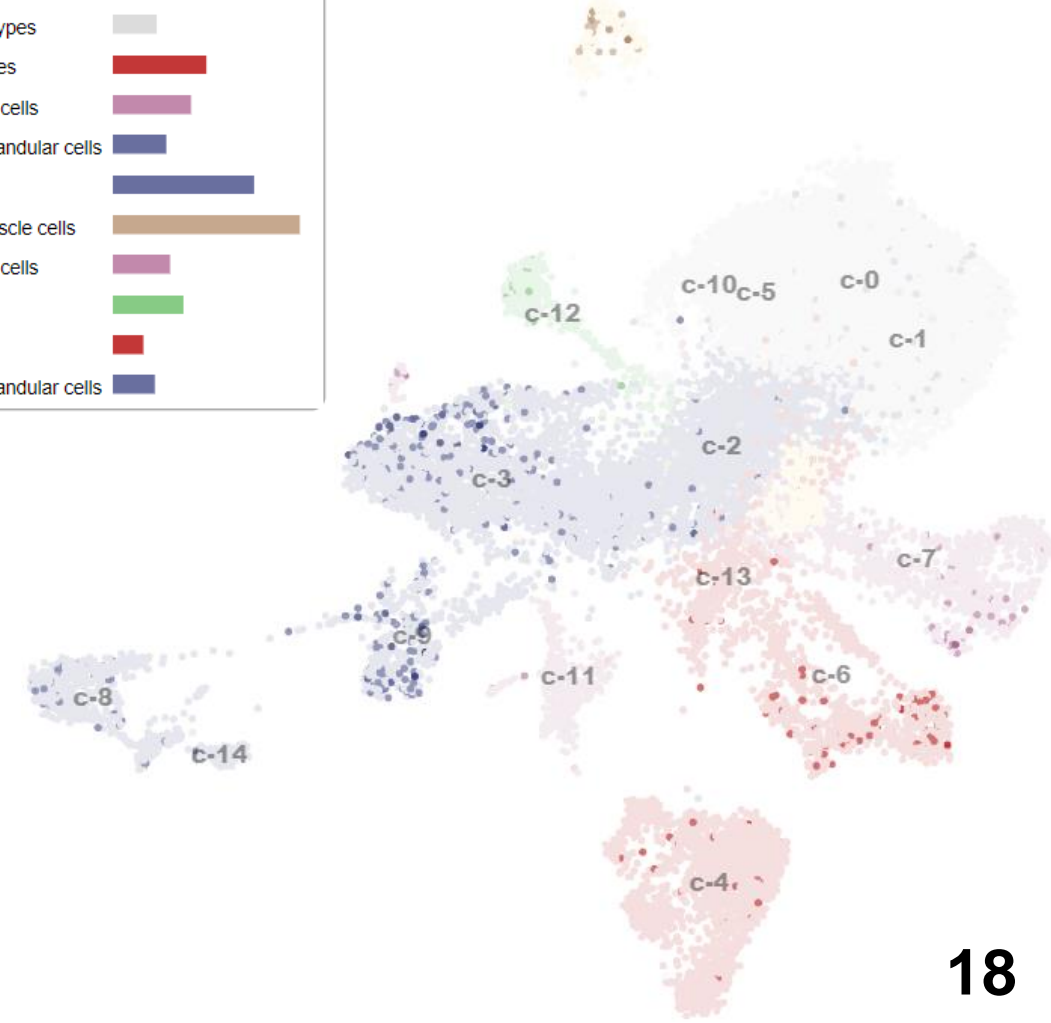
Данные с ProteinAtlas - PROSTATE



RLIM



SMURF1



Данные с ProteinAtlas - PROSTATE

ARKADIA

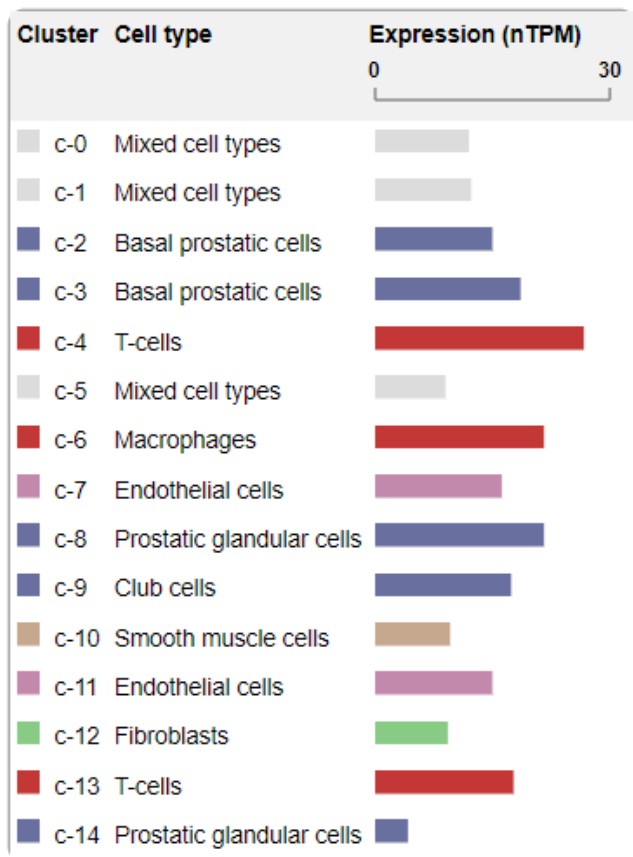
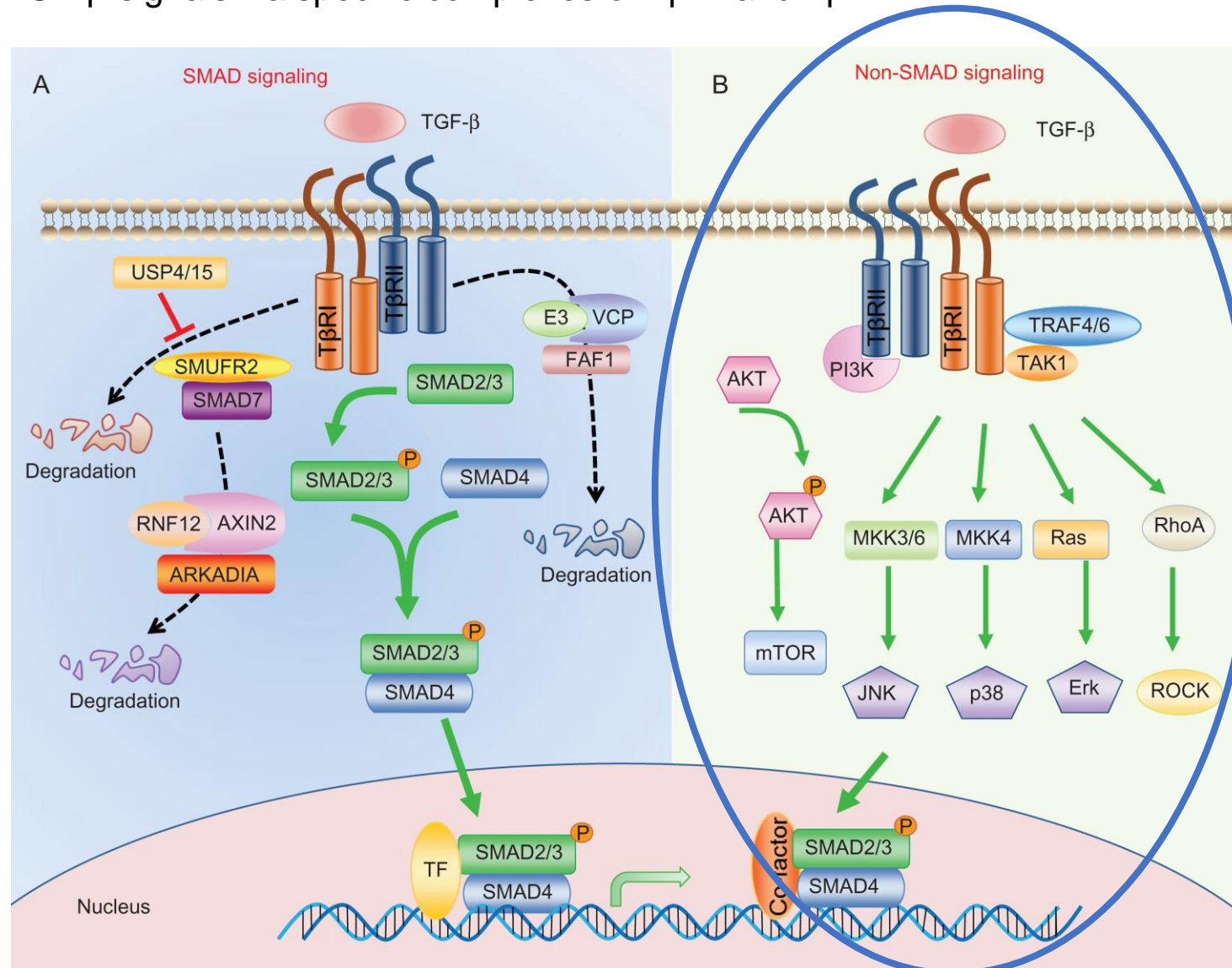
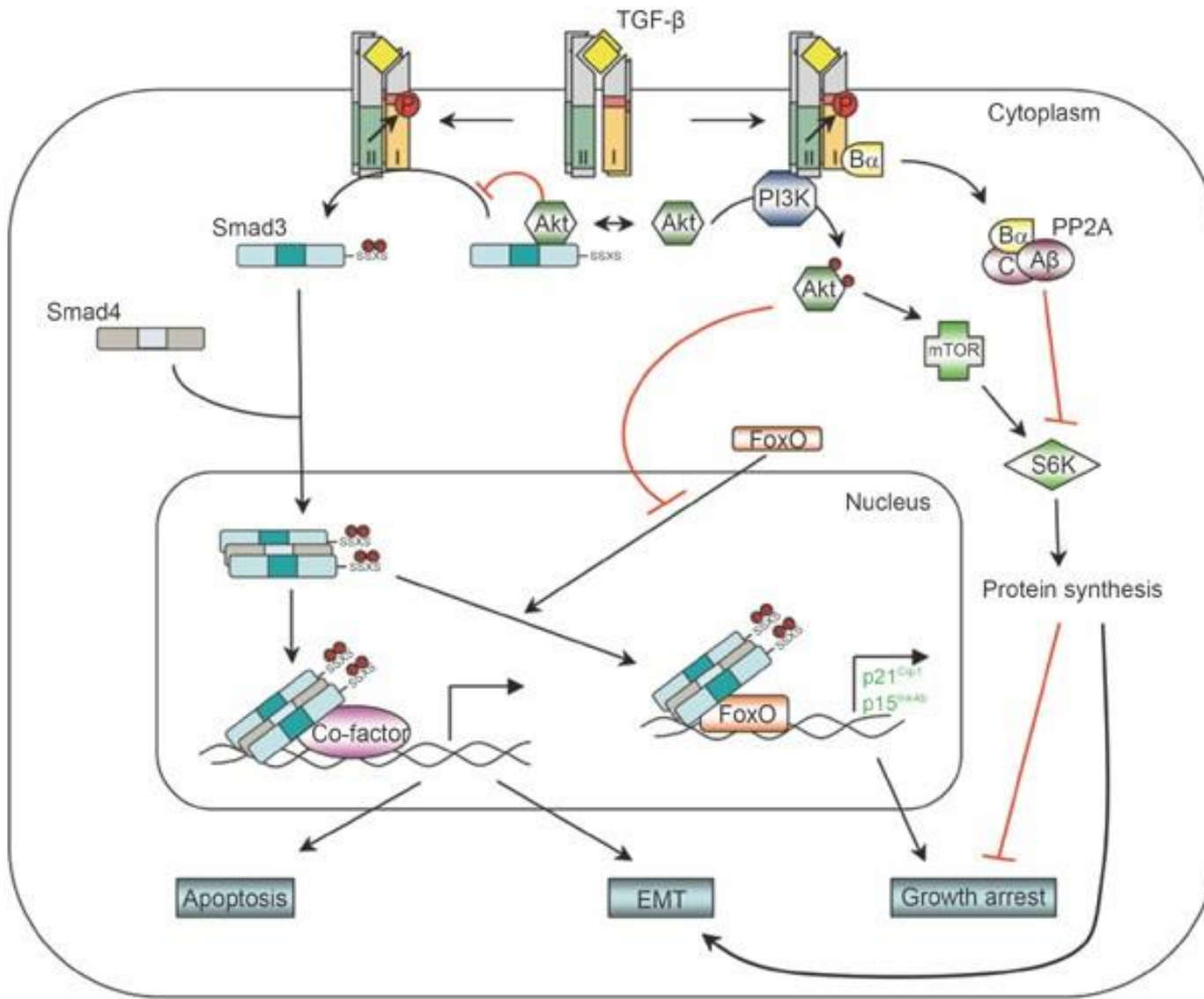


Figure 1. Regulation of SMAD signaling and **non-SMAD signaling** TGF- β signals via specific complexes of T β RI and T β RII.

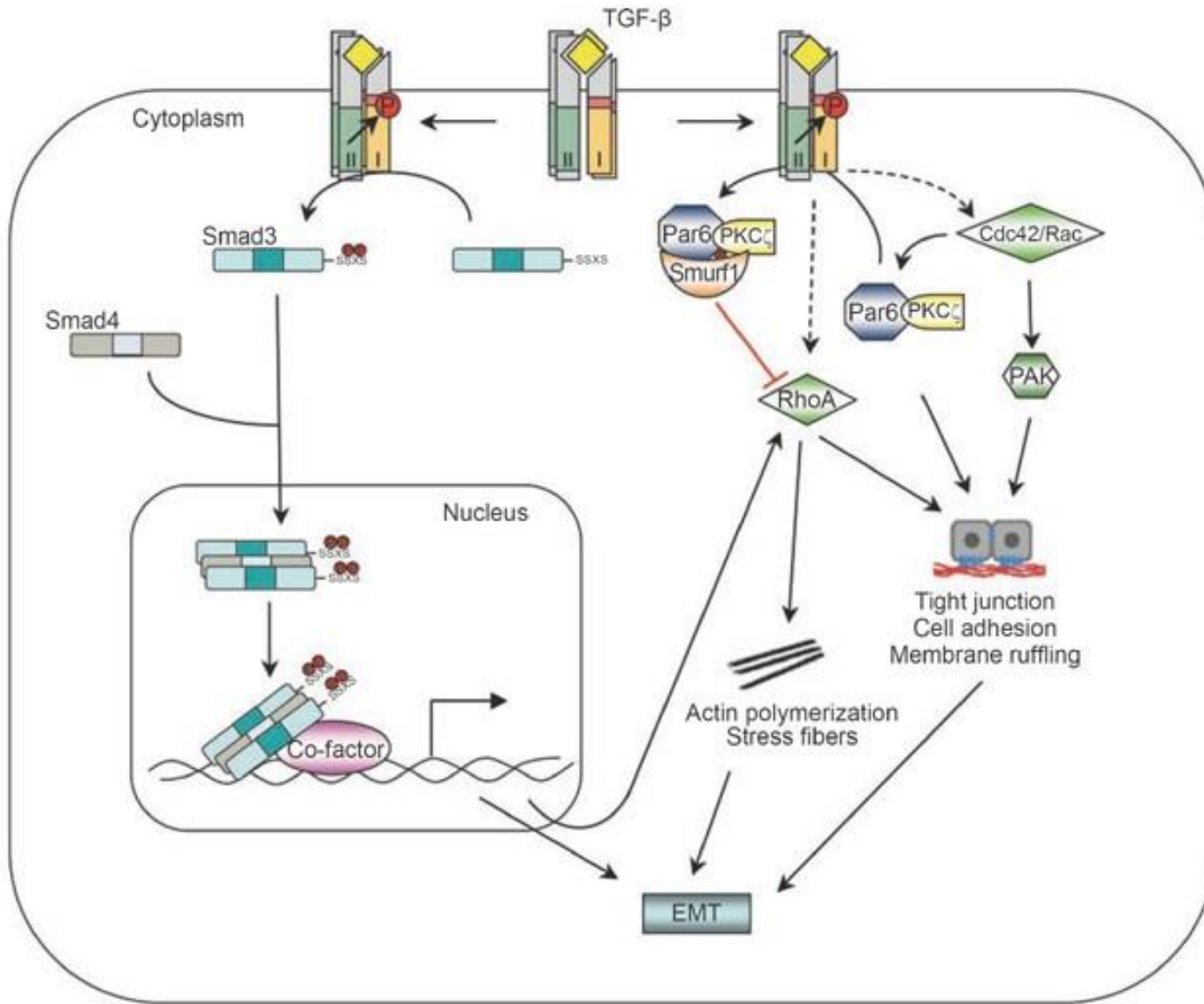


1. The PI3K/Akt non-Smad pathway



- TGF-β может активировать PI3K и Akt путем индукции физического взаимодействия между субъединицей p85 PI3K и рецепторами.
- Активированный путь PI3K/Akt затем контролирует трансляционные ответы через mTOR/S6K, который взаимодействует с Smad-опосредованными транскрипционными ответами во время EMT.
- В ответ на остановку роста TGF-β может ингибировать S6K, индуцируя взаимодействие между Bα-субъединицей PP2A и рецепторами.
- Akt также способен препятствовать апоптозу и остановке роста, вызванным TGF-β, связывая Smad3 в цитоплазме и подавляя активность фактора транскрипции FoxO.

2. The Small GTPase (RhoA, Rac и Cdc42) non-Smad pathway

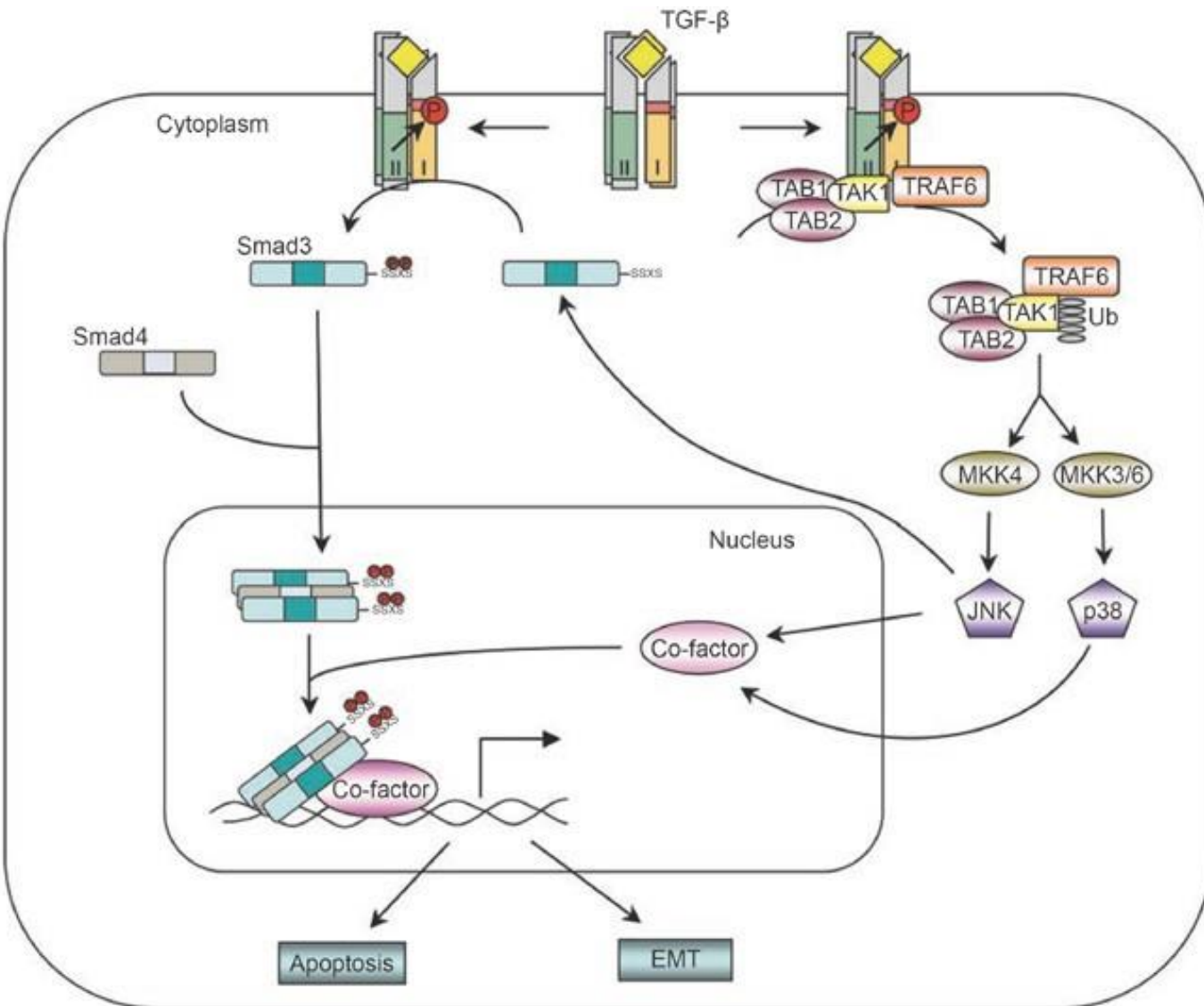


- Каркасный белок RhoA, регулирующий полярность эпителиальных клеток, может активироваться TGF-β, чтобы индуцировать образование волокон актинового стресса во время EMT.
- Быстрая активация RhoA, вызванная TGF-β, не зависит от Smad2 и/или Smad3, о чём свидетельствует быстрое начало процесса и неспособность доминантно-негативного мутанта Smad3 блокировать активность RhoA в эпителиальных клетках.
- TGF-β также индуцирует растворение плотных соединений во время EMT путем рекрутирования Cdc42 в рецепторный комплекс и путем запуска деградации RhoA в клеточных выступках. Индуцируемая TGF-β деградация RhoA требует фосфорилирования Par6 с помощью TβRII и лигазы Smurf1 E3.

Zhang, Y. Non-Smad pathways in TGF-β signaling. *Cell Res* 19, 128–139 (2009).

<https://doi.org/10.1038/cr.2008.328>

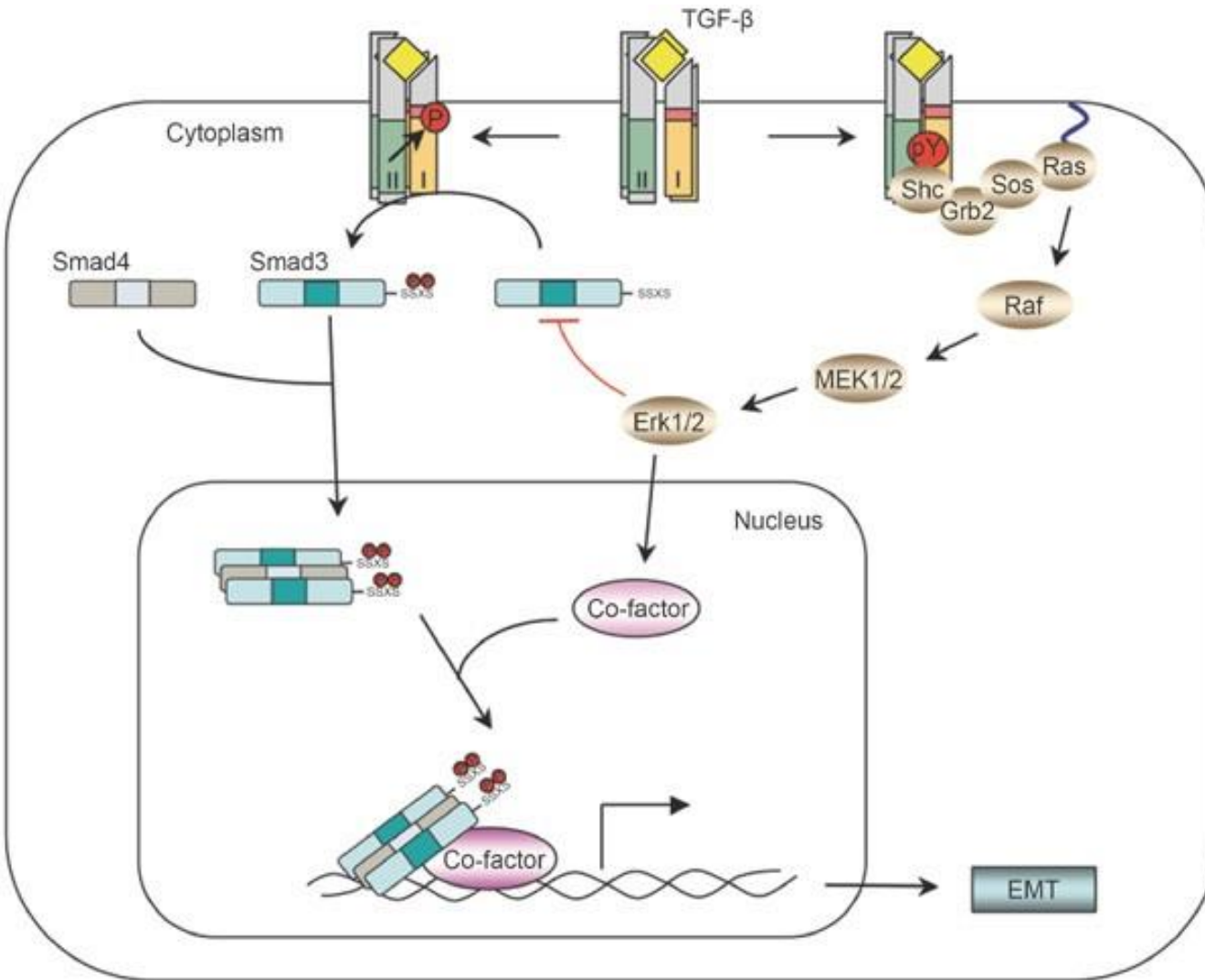
3. The JNK/p38 non-Smad pathway



- Рецепторы TGF- β взаимодействуют с TRAF6 и вызывают образование полиубиквитиновых цепей, связанных с K63, на TRAF6.
- Полиубиквитинированный TRAF6 привлекает TAK1 для активации JNK/p38 через MAP-киназный каскад. Активированные JNK/p38 действуют совместно со Smad, регулируя апоптоз и EMT, контролируя активность нижестоящих факторов транскрипции.
- JNK также может напрямую регулировать активность R-Smad посредством фосфорилирования.

Zhang, Y. Non-Smad pathways in TGF- β signaling. *Cell Res* 19, 128–139 (2009).
<https://doi.org/10.1038/cr.2008.328>

4. The Erk non-Smad pathway



- TGF-β может индуцировать фосфорилирование остатков тирозина как на TβRI и TβRII, так и на Shc. Фосфорилированные тирозины способны рекрутировать Grb2/Sos для активации Erk через Ras, Raf и их нижестоящие каскады MAPK.

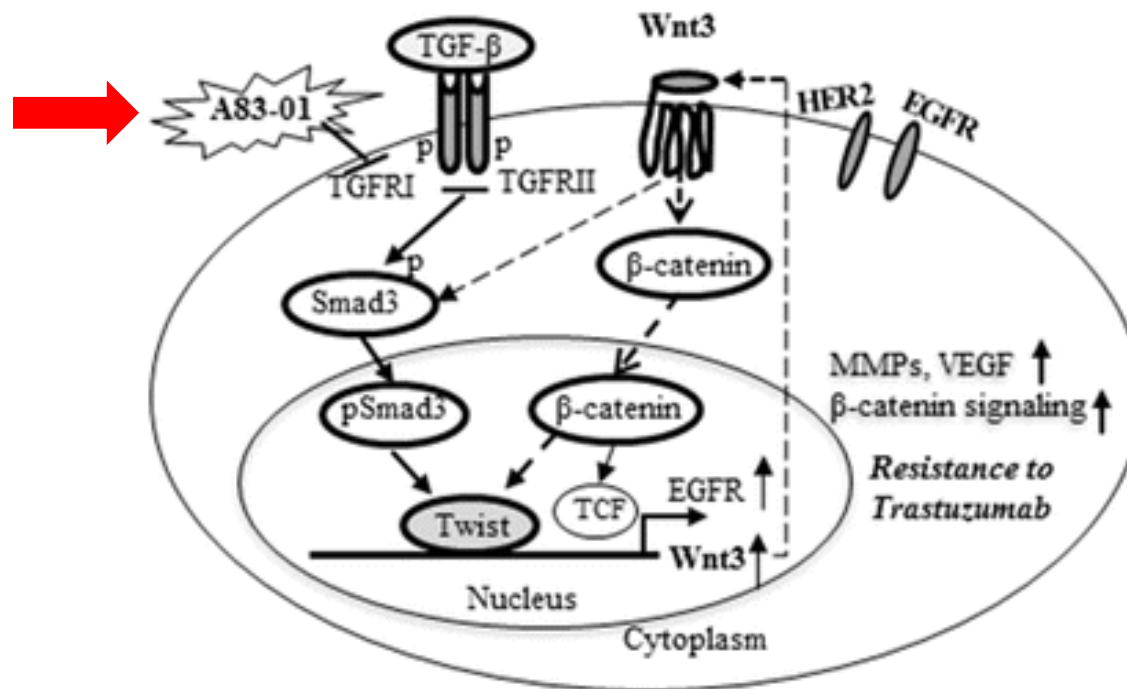
- Grb2 — это адапторный белок, который связывается с Sos в цитоплазме в отсутствие стимуляции лигандом. При активации RTK комплекс Grb2/Sos присоединяется к RTK, что приводит к перемещению Sos к плазматической мембране, где он активирует Ras, катализируя обмен GDP на GTP, и запускает дальнейший каскад MAPK.

- Затем Erk регулирует транскрипцию гена-мишени с помощью своих нижестоящих факторов транскрипции в сочетании с Smads для контроля EMT. Erk также может ингибировать активность R-Smad посредством фосфорилирования R-Smads.

Zhang, Y. Non-Smad pathways in TGF-β signaling. *Cell Res* 19, 128–139 (2009).

<https://doi.org/10.1038/cr.2008.328>

Ингибирование пути TGF- β с помощью A-83-01

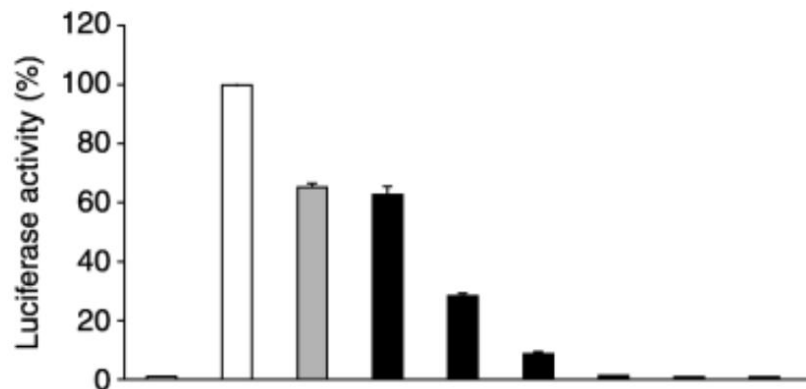


- A-83-01 эффективно подавляет транскрипционную активность, вызванную конститутивно активным ALK-5 (TGF- β RI).
- A-83-01 также подавляет транскрипцию, индуцируемую активинном/рецептором нодального типа I (ALK4-TD) и рецептором нодального типа I (ALK7-TD). В соответствии с этим открытием, A-83-01 подавляет фосфорилирование Smad2, а также EMT, вызванный TGF- β

Tojo M, Hamashima Y, Hanyu A, Kajimoto T, Saitoh M, Miyazono K, Node M, Imamura T. The ALK-5 inhibitor A-83-01 inhibits Smad signaling and epithelial-to-mesenchymal transition by transforming growth factor-beta. *Cancer Sci.* 2005 [doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00103.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2005.00103.x).

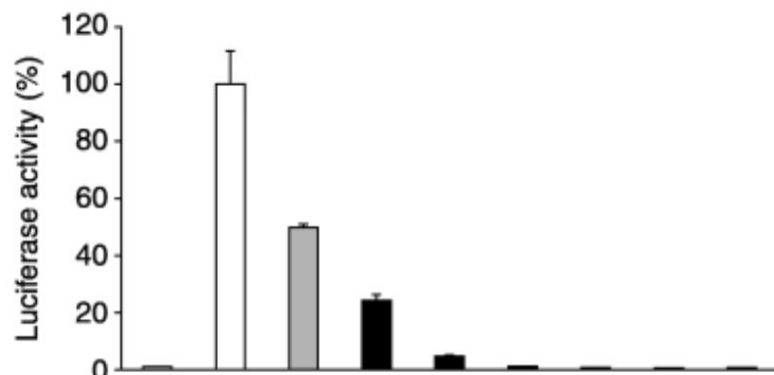
Ингибирование пути TGF- β с помощью A-83-01

(a) R4-2 cells: 9xCAGA-Luciferase

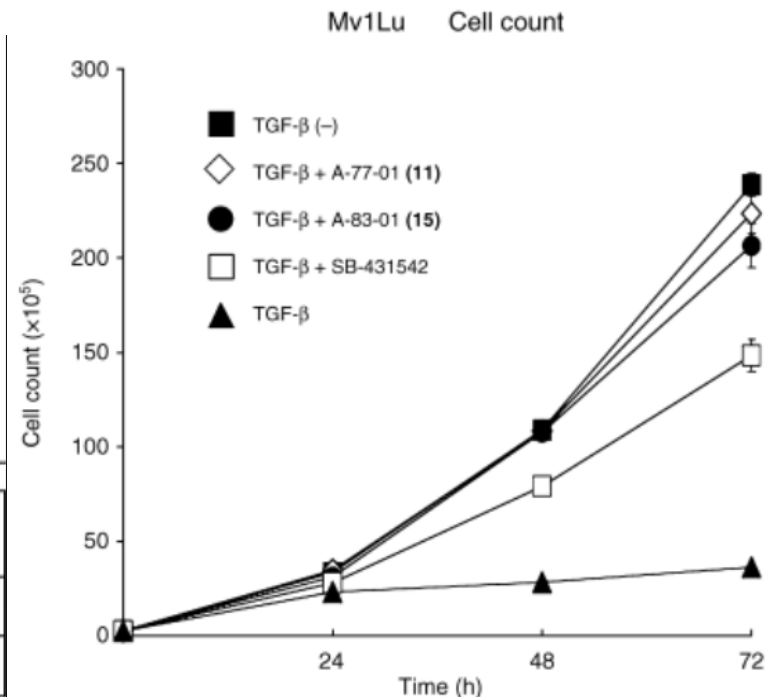


Inhibitor (μ M)	-		SB-431542		A-83-01 (15)					
			1	0.03	0.1	0.3	1	3	10	
ALK4TD	-		+							

(b) R4-2 cells: 9xCAGA-Luciferase



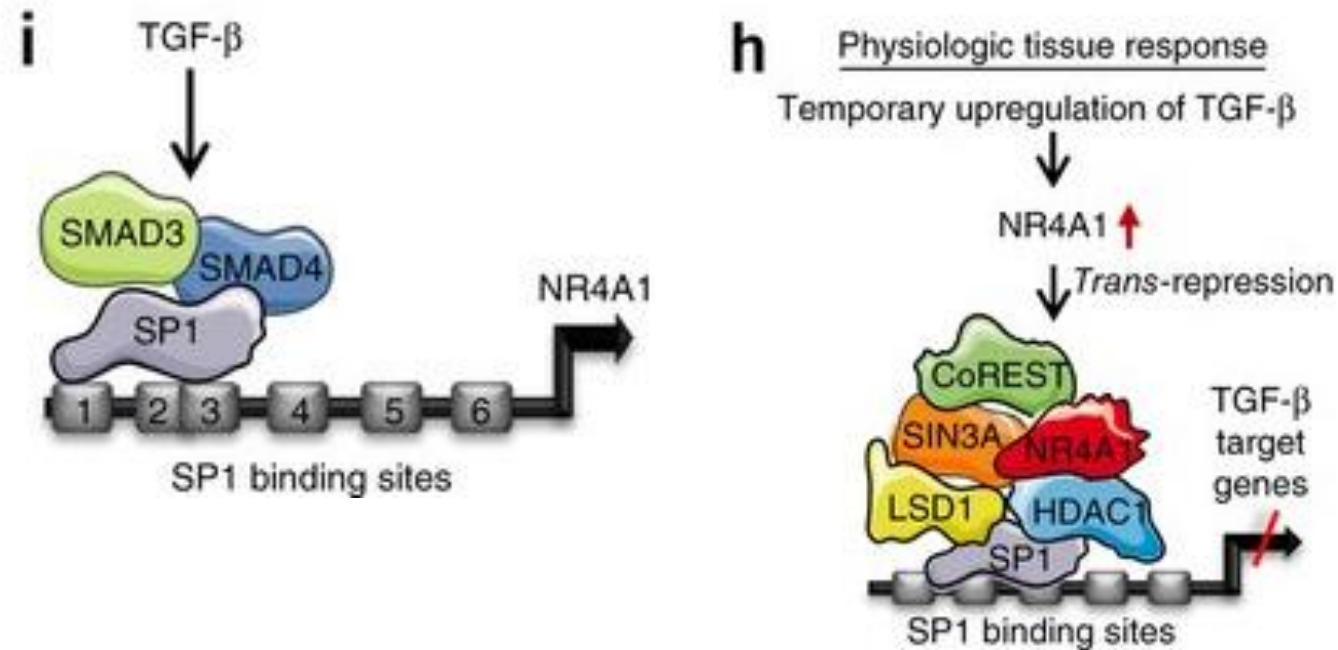
Inhibitor (μ M)	-		SB-431542		A-83-01 (15)					
			1	0.03	0.1	0.3	1	3	10	
ALK7TD	-		+							



- A-83-01 эффективно подавляет транскрипционную активность, вызванную конститутивно активным ALK-5 (TGF- β RI), а также ингибирует постоянно активные киназы ALK-4 и ALK-7.
- A-83-01 предотвращал ингибирующие рост эффекты TGF- β .

Tojo M, Hamashima Y, Hanyu A, Kajimoto T, Saitoh M, Miyazono K, Node M, Imamura T. The ALK-5 inhibitor A-83-01 inhibits Smad signaling and epithelial-to-mesenchymal transition by transforming growth factor-beta. *Cancer Sci.* 2005 [doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00103.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2005.00103.x).

Эндогенное ингибирование пути TGF- β



- TGF- β индуцирует экспрессию NR4A1, привлекая комплексы SMAD3–SMAD4–SP1 к промотору NR4A1.
- NR4A1 привлекает репрессорный комплекс SP1–SIN3A–CoREST–LSD1–HDAC1 для подавления транскрипции генов-мишеней TGF- β .
- Однако ядерный рецептор NR4A1 был также идентифицирован как мощный активатор передачи сигналов TGF- β через его воздействие на SMAD7. Было обнаружено, что NR4A1 способствует индуцированной AXIN2–RNF12/ARKADIA деградации SMAD7.