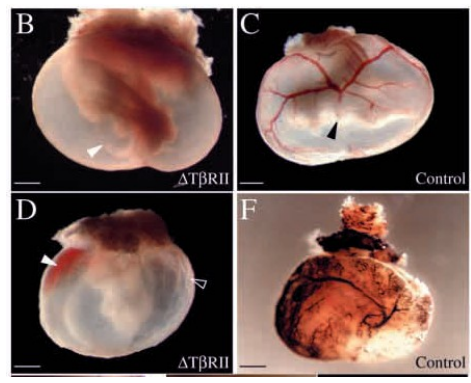
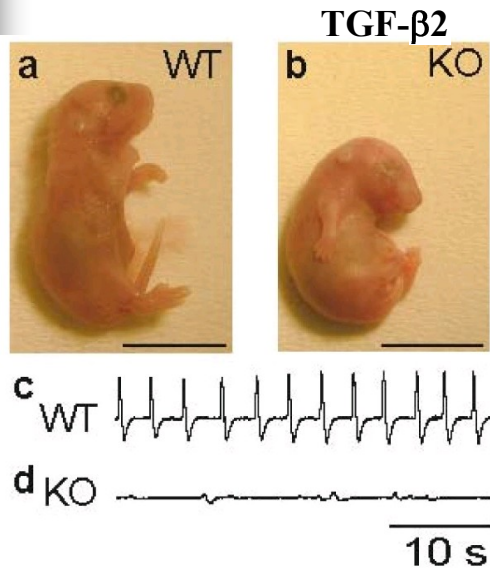
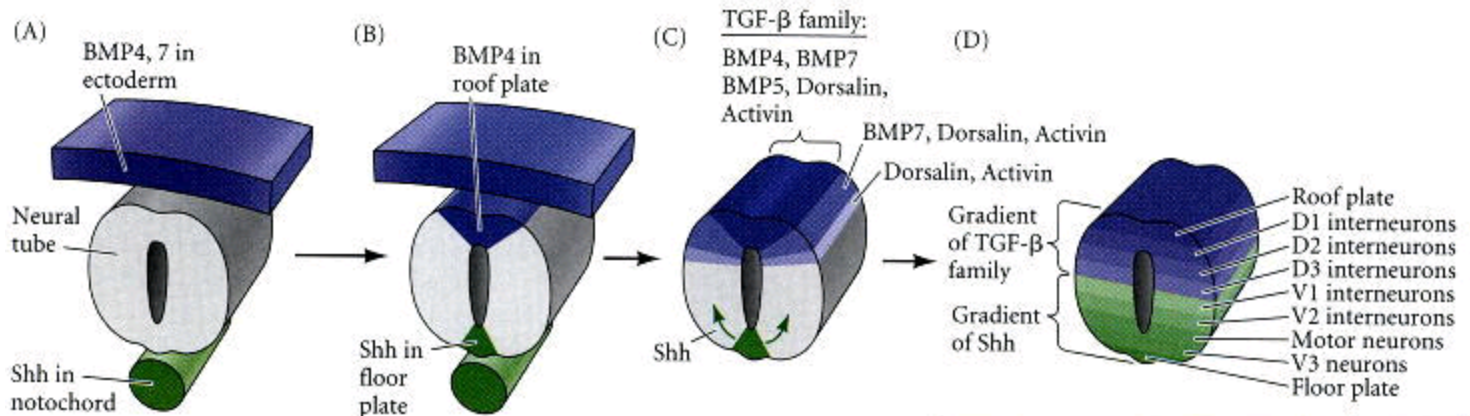


# Transformující růstový faktor – $\beta$ : rozmanitost přenosu signálu a funkce část 1.

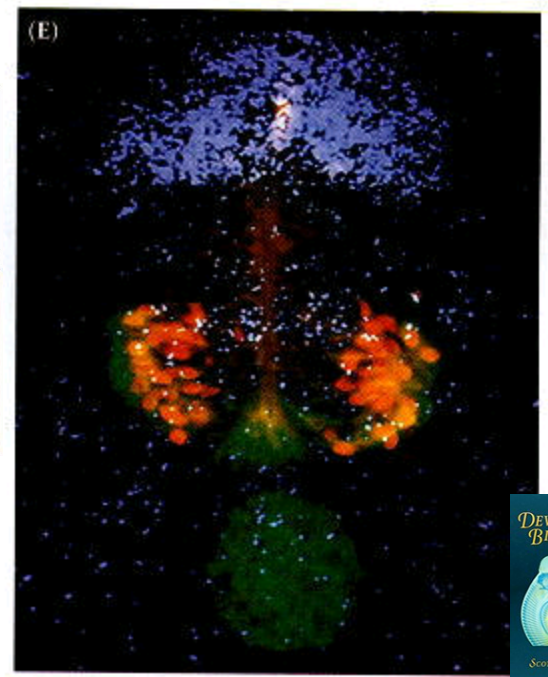
Karel Souček

Bi6051 Molekulární fyziologie živočichů

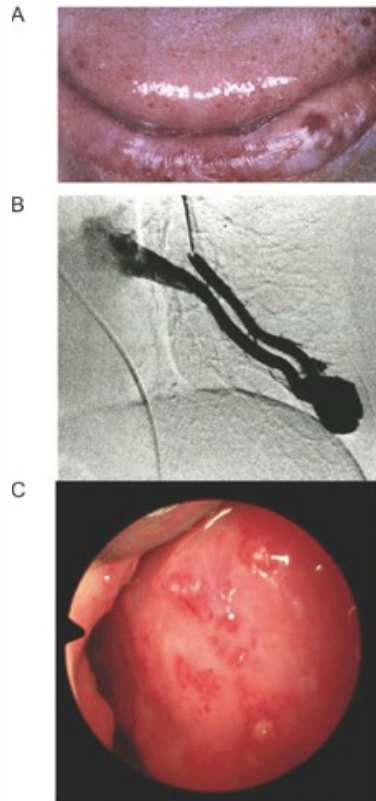
# TGF- $\beta$ rodina je důležitá v regulaci procesů raného vývoje, ...



Goumans et al. *Development* 1999:126

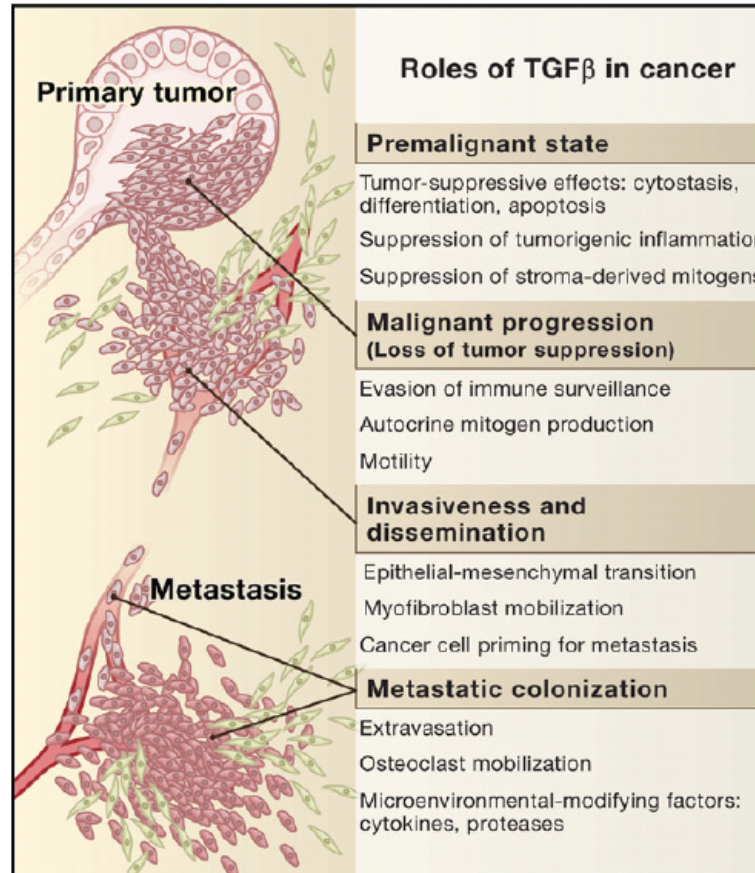


# ...a pro udržení homeostázy

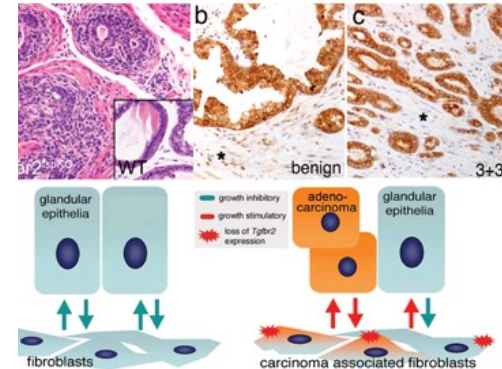


ALK1 mutation => Clinical symptoms of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) include (A) bleedings in tongue and lower lip, (B) arteriovenous malformations (pulmonary angiogram is shown), and (C) nasal telangiectases (courtesy of Dr U Geisthoff).

*Cell Research* (2009) 19:116



Joan Massague, *Cell* 134, July 25, 2008



Placencio VR, Sharif-Afshar A-R, Li X, et al. 2008. Stromal transforming growth factor-beta signaling mediates prostatic response to androgen ablation by paracrine Wnt activity. TGF-beta responsiveness of the stroma dictates prostatic sensitivity to androgen ablation. *Cancer Res* 68:4709-4718.

Li X, Placencio V, Iturregui JM, et al. 2008. Prostate tumor progression is mediated by paracrine TGF-beta/Wnt3 a signaling axis. *Oncogene* 27:7118-30.

# Signálová transdukce: základní principy



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>



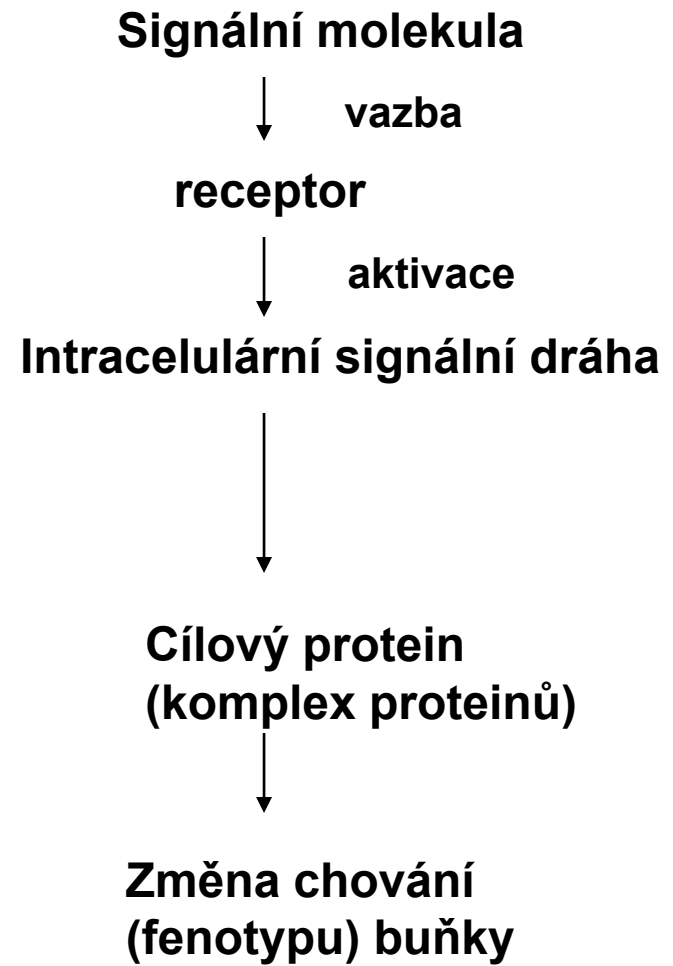
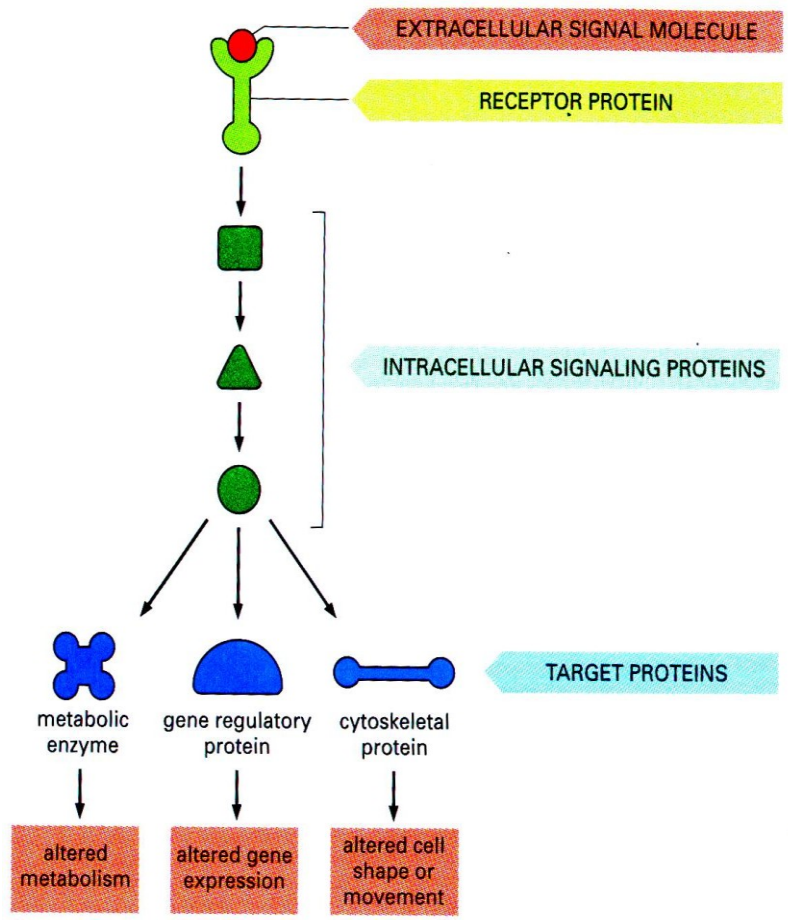
# Signálová transdukce: základní principy

## Komunikace mezi buňkami

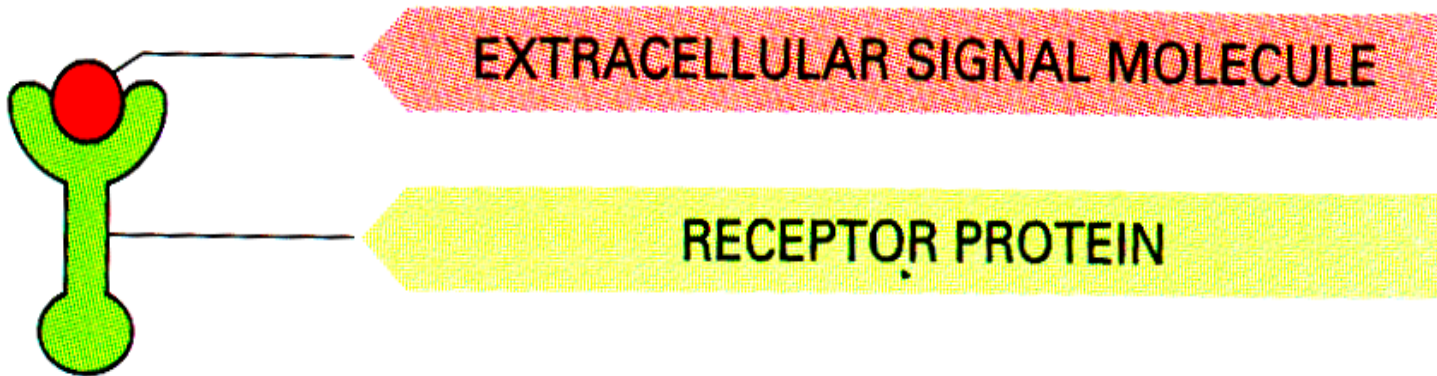
- příjem signálu
- přenos signálu uvnitř buňky
- změna chování (fenotypu) na základě zpracování signálu (ů)



# Jednoduchá intracelulární signální dráha aktivovaná vnější signální molekulou ovlivňuje odpověď buňky.



# Základní principy: signální molekuly a jejich receptory



➤ Buňky mohou komunikovat prostřednictvím řady různých molekul

**Příklady různých signálních molekul:**

**Proteiny, malé peptidy, aminokyseliny, retinoidy,  
mastné kyseliny a jejich deriváty, plyny**

- Signální molekuly jsou produkovány signalizující buňkou
- Bez ohledu na typ signálu odpovídá cílová buňka pomocí receptoru který specificky váže signální molekulu a iniciuje vlastní odpověď.

# Základní principy: signální molekuly a jejich receptory

## ➤ Extracelulární signál

-rozpoznán pomocí specifického receptoru.

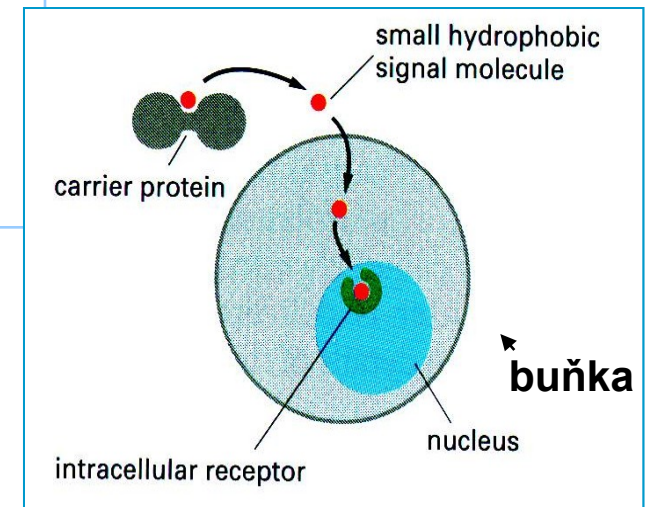
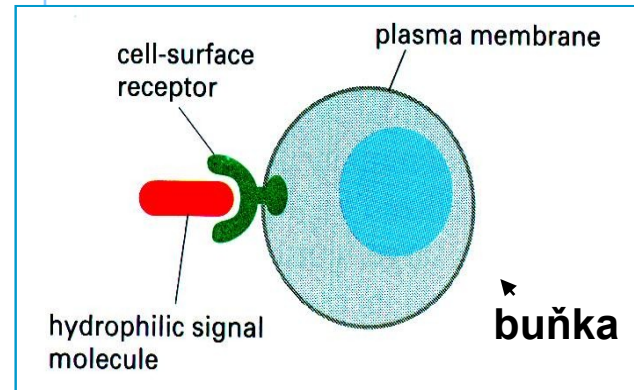
❖ hydrofilní: neprojde plazmatickou membránou – vazba na povrchový receptor

příklad: růstové faktory

❖ hydrofóbní: prochází buněčnou membránou a přímo reguluje aktivitu intracelulárního receptoru.

-transportován pomocí nosiče

příklad: steroidní hormony, vitamin D

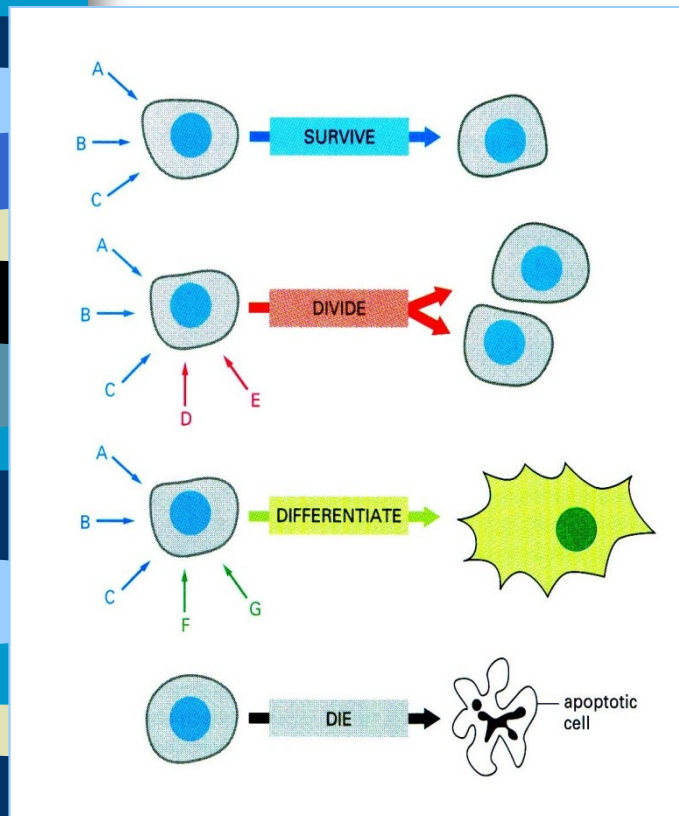




- **Každý buněčný typ je „naprogramován“ odpovídat na specifickou kombinaci signálních molekul.**

Typická savčí buňka je vystavena kombinaci stovek různých signálů  
-selektivní odpověď

- Každá buňka má určitý set receptorů
- Signální molekuly mnohdy fungují v kombinaci s dalšími

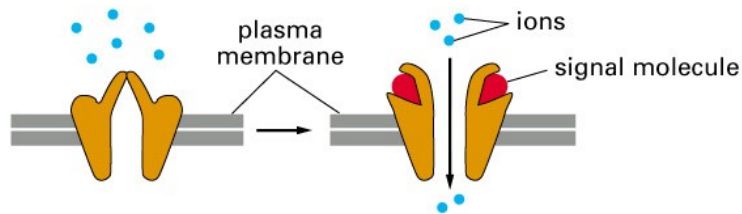


# Zakládání principy buněčné signalizace

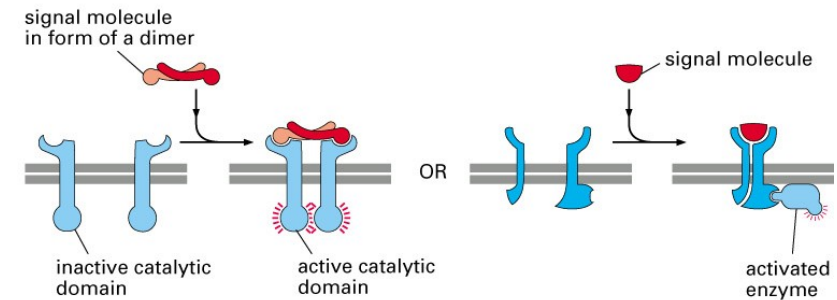
Tři skupiny proteinových povrchových receptorů:

- spřažené s iontovými kanály
- spřažené s G-proteiny
- spřažené s enzymatickou aktivitou

(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS

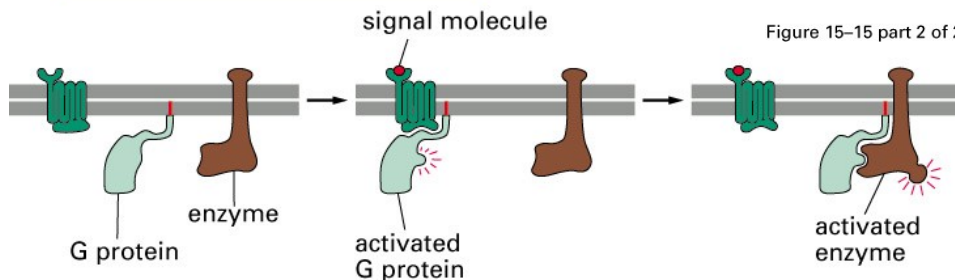


Figure 15-15 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 15-15 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Buněčné povrchové receptory

➤ **Působí jako přenašeče signálu: vážou signální molekulu s vysokou afinitou a konvertují tento extracelulární signál a jednu nebo více intracelulárních signálních drah vedoucí k odpovědi na buněčné úrovni (změna fenotypu atp.).**

➤ **Aktivovaný povrchový receptor spouští kaskádu fosforylací vedoucí k přenosu signálu buňkou až k jádru.**

# Receptory spřažené s iontovými kanály

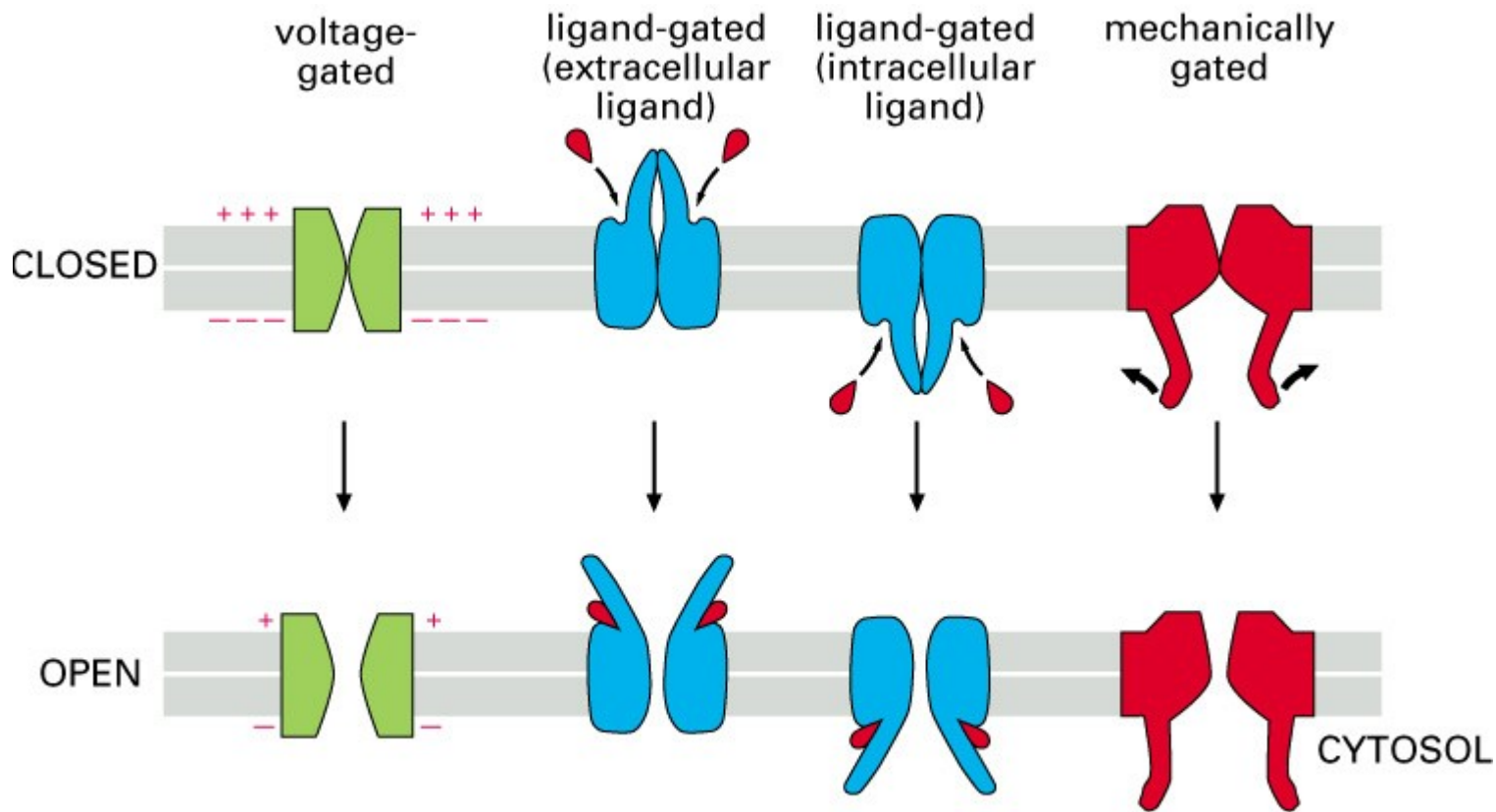


Figure 11-21. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Receptory spřažené s G-proteiny

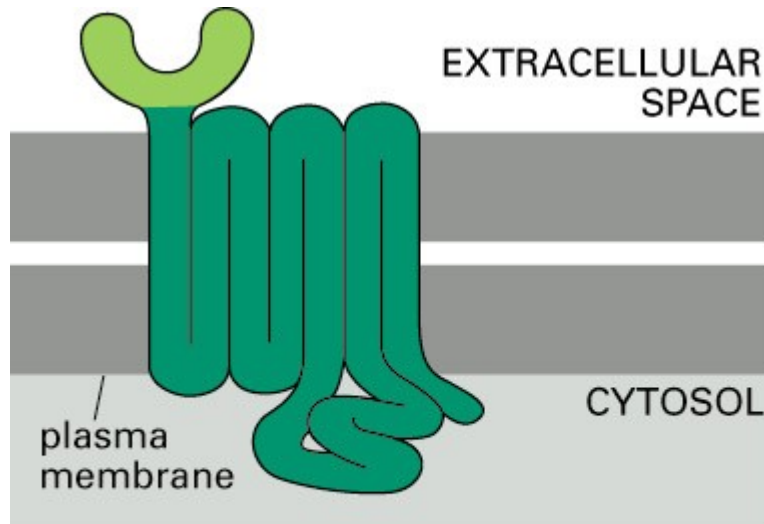


Figure 15-26. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

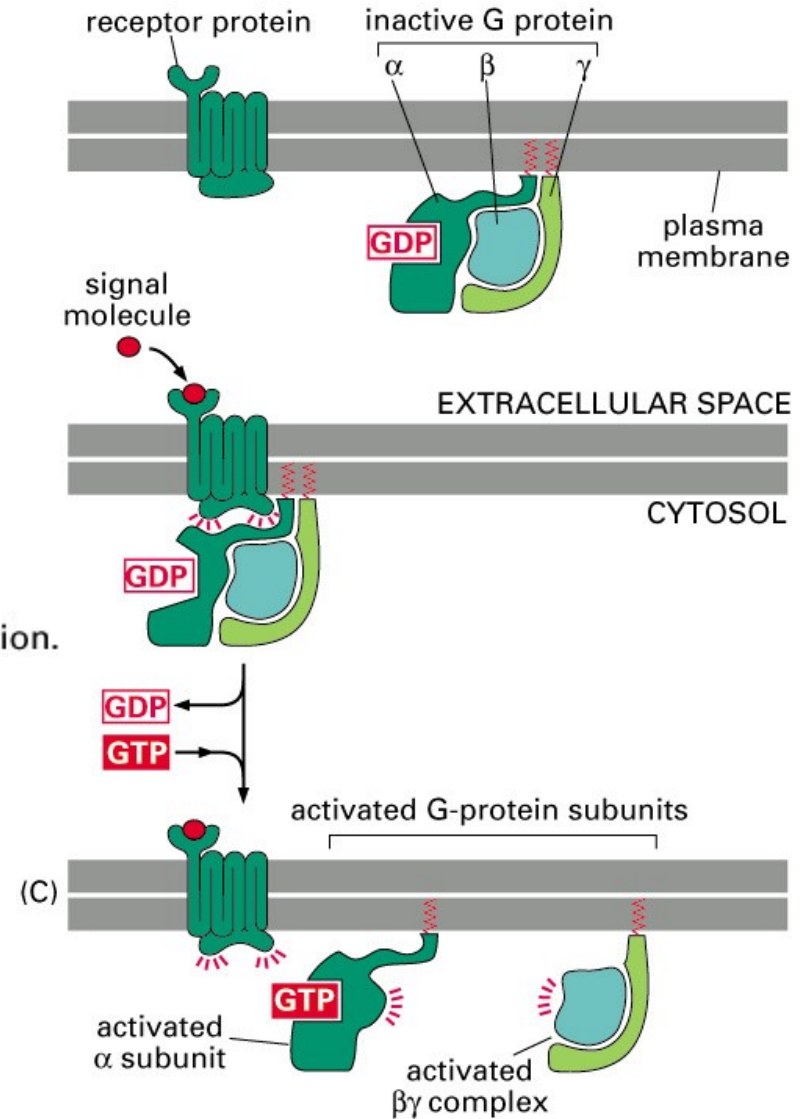
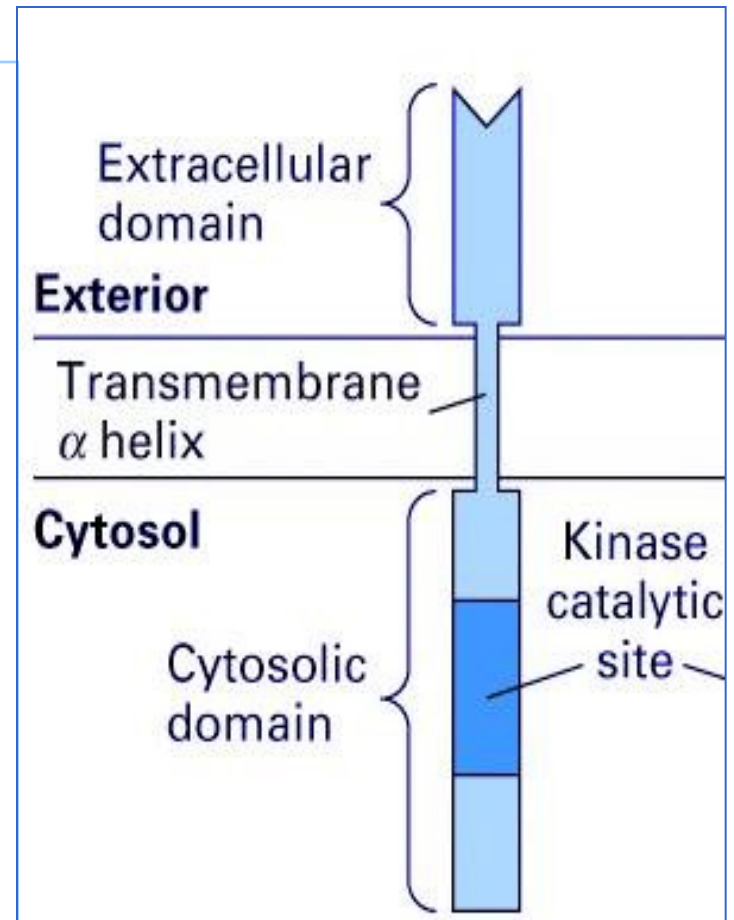


Figure 15-28. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



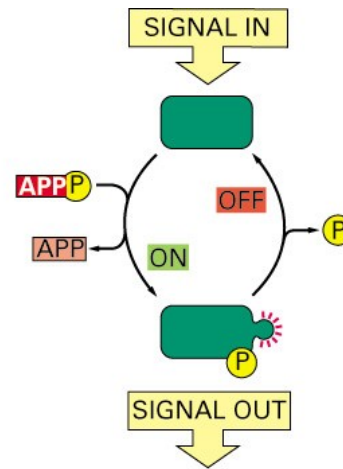
# Receptory s tyrosin kinázovou aktivitou

- **transmembránové proteiny z doménou vázající ligand na vnější straně a katalytickou doménou na vnitřní straně buněčné membrány**
- **Vazba růstových faktorů jako je insulin, epidermální růstový faktor na extracelulární část jejich receptoru vede k aktivaci kinázové aktivity katalytické domény receptoru a spouští fosforylaci substrátů přenášejících signál.**

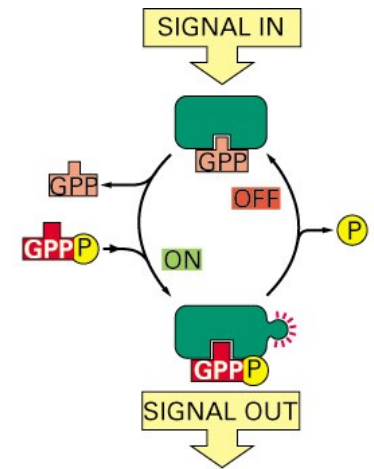


# Hlavní mechanismy přenosu signálů mají podobné principy

- Jak u tyrosin kinázové signalizace tak u G-proteiny zprostředkované signalizace je signální protein aktivován fosforylací a deaktivován defosforylací.



(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION



(B) SIGNALING BY GTP-BINDING PROTEIN

Figure 15-17. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Signaling by  
phosphorylation

Signaling by  
GTP-binding  
protein



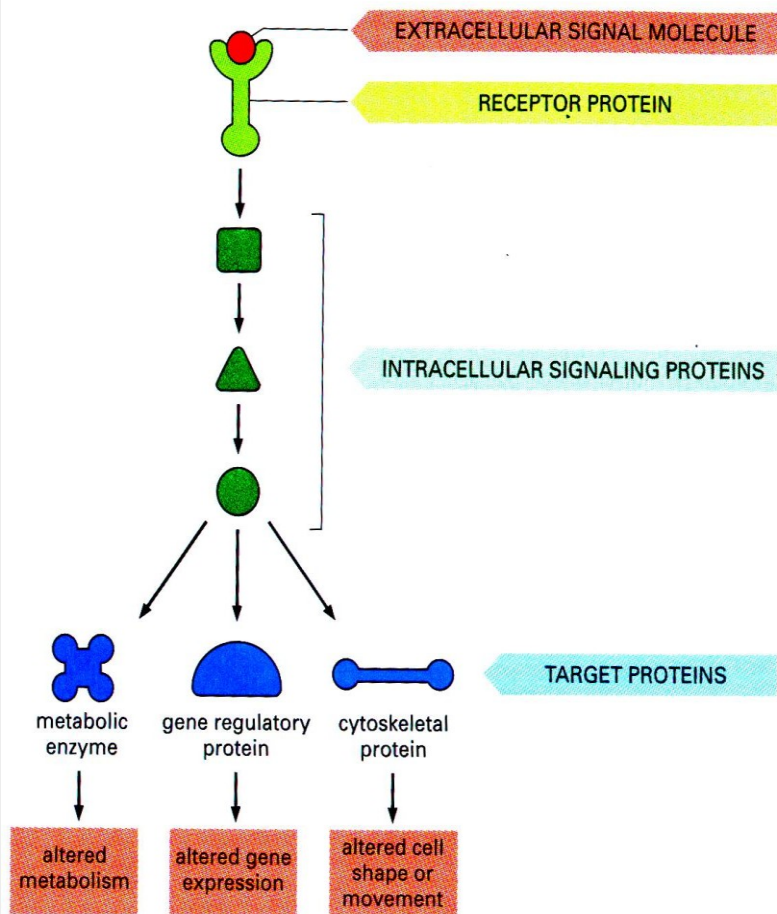
## Signálová transdukce: shrnutí obecných principů

- **Buněčná signalizace vyžaduje jak extracelulární signální molekuly tak komplementární set buněčných receptorů a intracelulárních přenašečů**
- **Většina signálních molekul je hydrofilní a aktivuje povrchové buněčné receptory**
- **Existují tři hlavní skupiny povrchových receptorů.**
- **Precizně regulovaná kaskáda fosforylací stimulovaná aktivací receptoru vede k přenosu signálu skrz cytoplasmu do jádra.**

## Signální molekuly - ligandy

-hydrofobní

-hydrofilní



## Receptory

- specifické

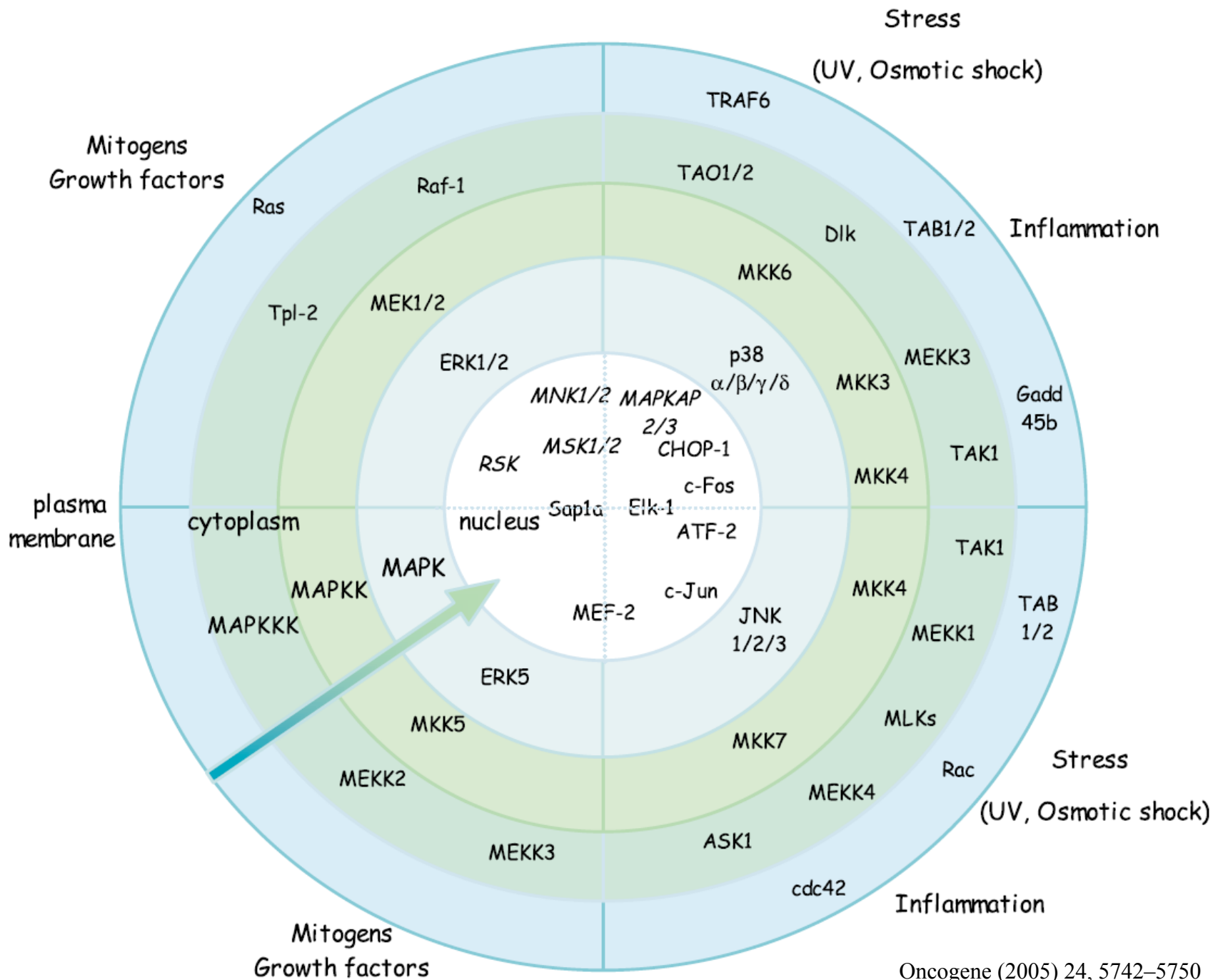
- intracelulární

- povrchové (extracelulární)

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G-proteiny

Receptory spřažené s enzymatickou aktivitou



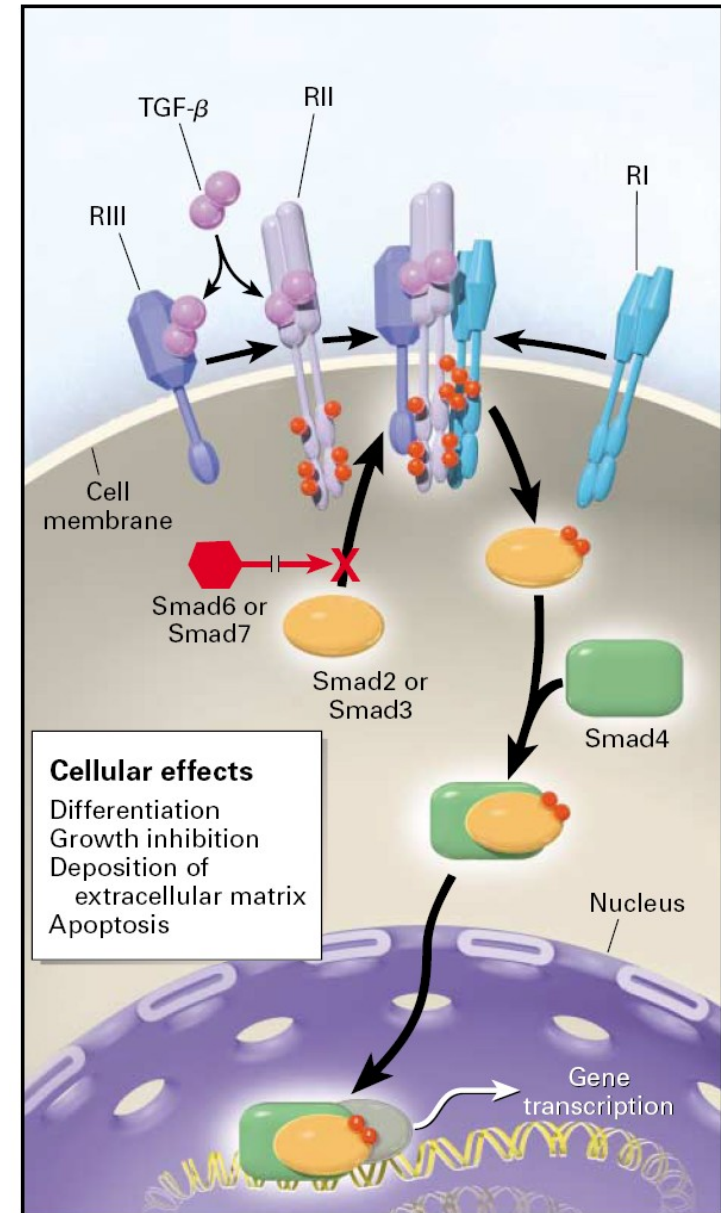


# Transforming growth factor - $\beta$ (TGF- $\beta$ )

**TGF- $\beta$  rodina  $\sim$  TGF- $\beta$ s,  
activins, bone morphogenic  
proteins (BMP)**

**TGF- $\beta_1$**

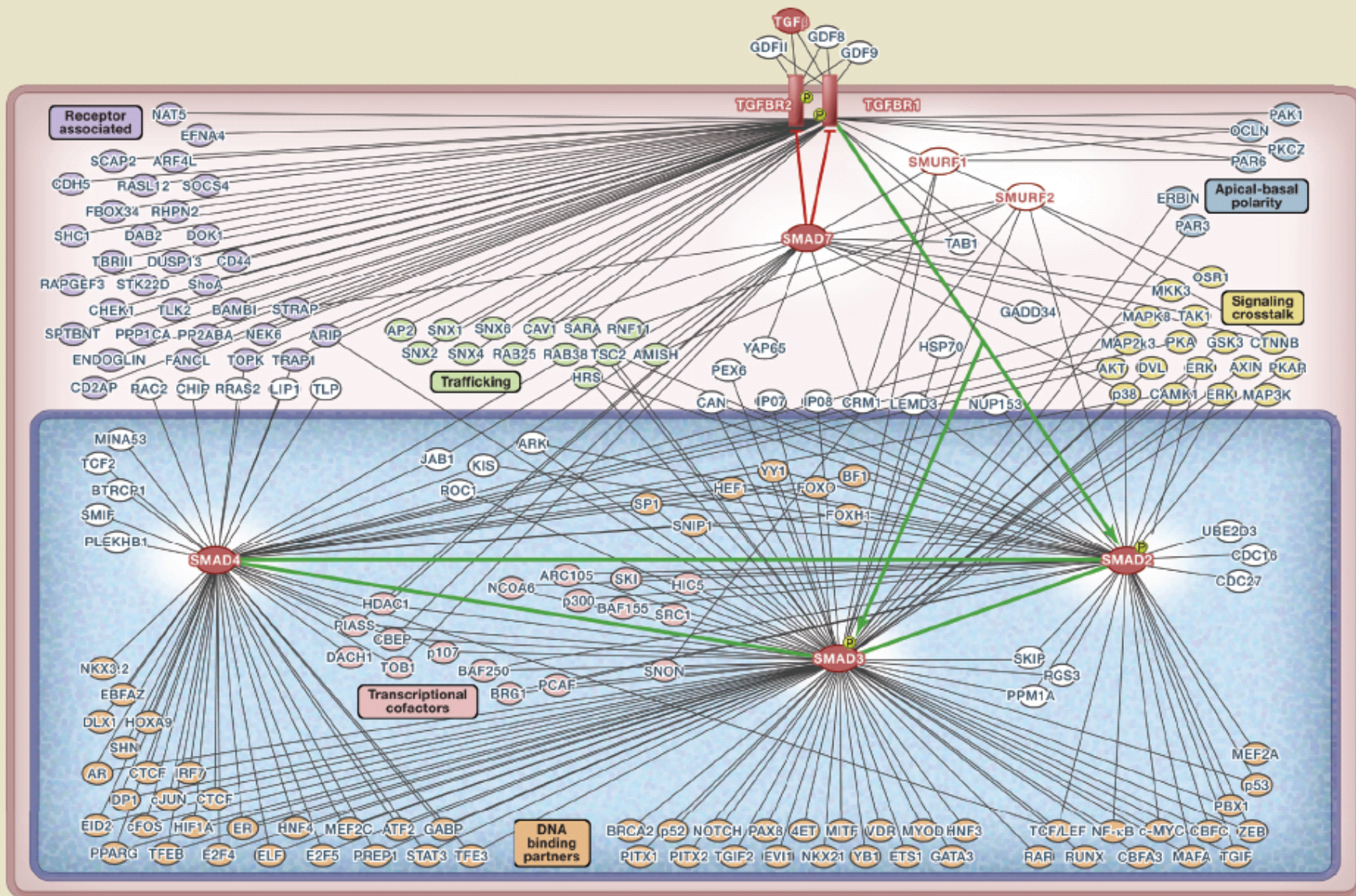
- pleiotropní cytokin
- negativní regulátor



# SnapShot: The TGF $\beta$ Pathway Interactome

Ian W. Taylor and Jeffrey L. Wrana

Samuel Lunenfeld Research Institute and Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Toronto, ON M5G 1X5, Canada







# Biologické funkce TGF- $\beta$

- Reguluje proliferaci, diferenciaci, buněčnou smrt, motilitu, adhezi (v závislosti na buněčném typu) = **ovlivňuje homeostázu;**
- reguluje expresi extracelulární matrix;
  - indukuje fibrilární kolagen a fibronectin;
  - inhibuje degradaci ECM (prostřednictvím inhibice MMPs a indukce TIMPs).



# Biologické funkce TGF- $\beta$

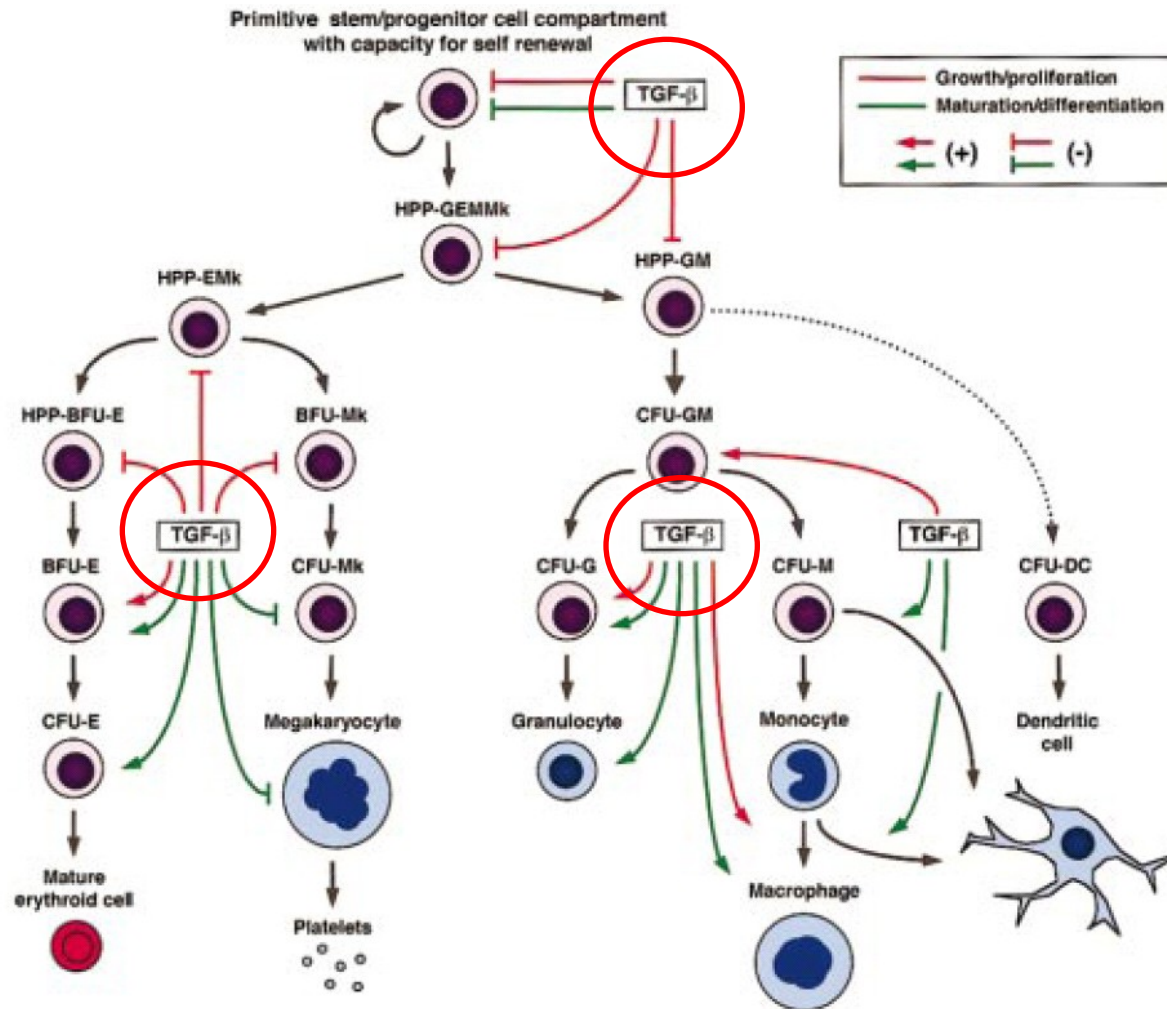
## ■ TGF- $\beta$ 1 knockout

- Multifocal inflammatory disease followed by a wasting syndrome
  - Multifocal infiltration of lymphocytes and macrophages into diverse organs. Increased adhesion of mononuclear leukocytes (MLN) to extracellular matrix and to endothelial cells in vitro. Blockage of MLN infiltration by synthetic fibronectin peptides
  - Decreased thymus size
  - Enlargement of lymph nodes
  - Elevated constitutive levels of IL-2 mRNA in the thymus
  - Elevated IL-2r mRNA in lymph nodes
- Cachexia  
**Death roughly 20 days after birth**

## ■ TGF- $\beta$ 2 knockout

- Multi-organ defects (lung, heart, limb, craniofacial, spinal column, eye, inner ear, urinary tract, genital tract)
- **Perinatal mortality**

# Regulace růstu/proliferaace a zrání/diferenciace hematopoetických buněk působením TGF- $\beta$



N.O. Fortunel, A. Hatzfeld, J.A. Hatzfeld, Transforming growth factor-beta: pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis, Blood 96 (2000) 2022-2036.



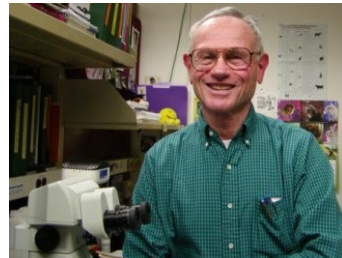


# Transforming growth factor- $\beta$ family

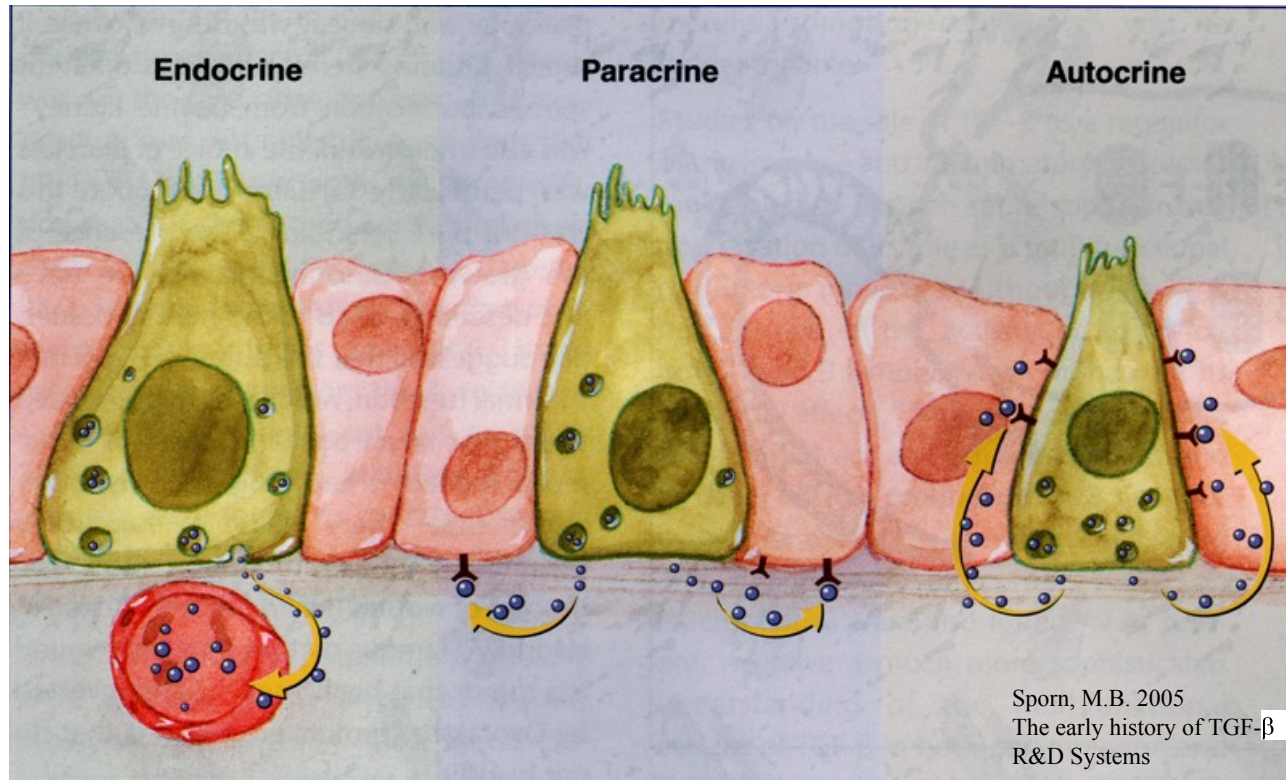
- Historie
- Zástupci rodiny a jejich nejvýznamnější funkce
- Syntéza, produkce a aktivace
- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese
- Role v rozvoji patologických stavů

# Historie TGF- $\beta$

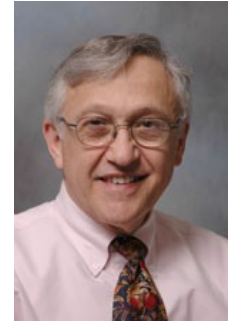
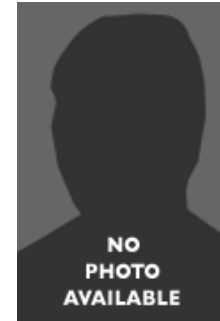
- na konci 70. let byla identifikována celá řada růstových faktorů;
- bylo zřejmé, že nádorové buňky se liší od normálních buněk mmj. ve schopnosti reagovat na některé z nich;
- Robert Holley (🏆 1968) naznačil, že transformované nebo nádorové buňky unikají z normální růstové kontroly tím, že potřebují méně hormonů či růstových faktorů;
- Michael B. Sporn vyslovil v roce 1980 hypotézu o možném podílu autokrinních faktorů na buněčné transformaci



# Endokrinní, autokrinní & parakrinní regulace



# Historie TGF- $\beta$



- Todaro a De Larco (1978) popsali „faktor“ způsobující transformaci normálních buněk – pojmenovali ho *sarcoma growth factor (SGF)*

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 75, No. 8, pp. 4001–4005, August 1978  
Microbiology

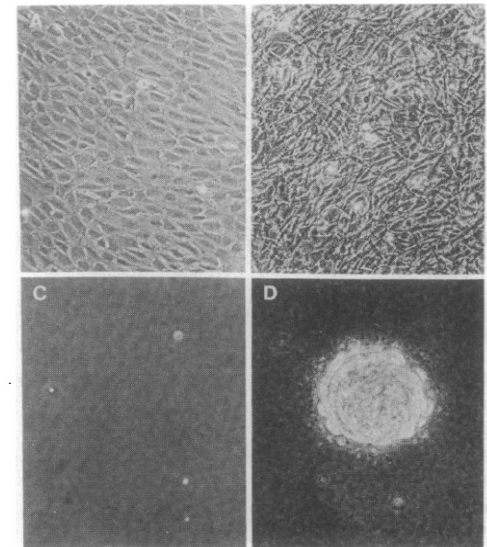
## **Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells**

(epidermal growth factor/polypeptide hormones/cell transformation/radioreceptor assays)

JOSEPH E. DE LARCO AND GEORGE J. TODARO

Laboratory of Viral Carcinogenesis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014

Communicated by David Baltimore, May 11, 1978



# Historie TGF- $\beta$

- A.B. Roberts a M.A. Anzano (1982) prokázali, že SGF není jen jeden faktor
  - Frakce indukující málo kolonií a silně kompetitivní s EGF = **TGF- $\alpha$**
  - Frakce indukující mnoho velkých kolonií a bez kompetice s EGF = **TGF- $\beta$**

Cancer Res. 1982 Nov;42(11):4776-8.

**Synergistic interaction of two classes of transforming growth factors from murine sarcoma cells.**

Anzano MA, Roberts AB, Meyers CA, Komoriya A, Lamb LC, Smith JM, Sporn MB.







# Historie TGF- $\beta$

- Na začátku 80. let byli vyvinuty metody purifikace TGF- $\beta$
- V té době již bylo jasné, že produkce TGF- $\beta$  není nádorově specifická
- purifikace zejména z placenty, krevních destiček a prasečích ledvin

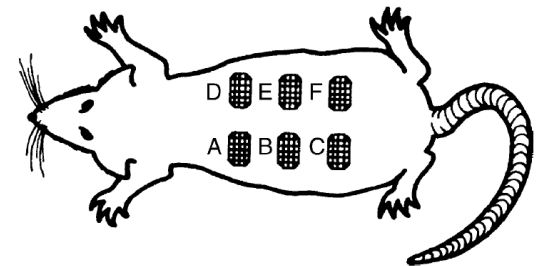
# Historie TGF- $\beta$

- M.B. Sporn (1983) prokázal *in vivo* schopnost TGF- $\beta$  podporovat tvorbu kolagenu a vaskularizaci normální tkáně během hojení

Science. 1983 Mar 18;219(4590):1329-31.

**Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing *in vivo*.**

Sporn MB, Roberts AB, Shull JH, Smith JM, Ward JM, Sodek J.



# Historie TGF- $\beta$

- Rik Derynck et al. (1985) naklonovali TGF- $\beta$

NATURE VOL. 316 22 AUGUST 1985

ARTICLES

701

## **Human transforming growth factor- $\beta$ complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells**

**Rik Derynck, Julie A. Jarrett, Ellson Y. Chen, Dennis H. Eaton, John R. Bell\*,  
Richard K. Assoian<sup>†</sup>, Anita B. Roberts<sup>†</sup>, Michael B. Sporn<sup>†</sup> & David V. Goeddel**

Departments of Molecular Biology and \* Protein Biochemistry, Genentech Inc., 460 Point San Bruno Boulevard,  
South San Francisco, California 94080, USA

<sup>†</sup> Laboratory of Chemoprevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20205, USA





# Historie TGF- $\beta$

- Kathleen Flanders et al. (1988) vyvinula protilátky proti specifickým epitopům TGF- $\beta$  a tím umožnil studium exprese *in vivo*

## **Transforming Growth Factor- $\beta$ 1: Histochemical Localization with Antibodies to Different Epitopes**

**Kathleen C. Flanders, Nancy L. Thompson, David S. Cissel, Ellen Van Obberghen-Schilling, Carl C. Baker,\* Mary E. Kass,<sup>§</sup> Larry R. Ellingsworth,<sup>‡</sup> Anita B. Roberts, and Michael B. Sporn**

Laboratory of Chemoprevention and \*Laboratory of Tumor Virus Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892; <sup>‡</sup>Connective Tissue Research Laboratory, Collagen Corporation, Palo Alto, California 94303; and <sup>§</sup>Department of Pathology, Washington Hospital Center, Washington DC 20005

# Historie TGF- $\beta$

- Joan Massagué (1985) detailněji charakterizoval receptory pro TGF- $\beta$

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY  
© 1985 by The American Society of Biological Chemists, Inc.

Vol. 260, No. 5, Issue of March 10, pp. 2636-2645, 1985  
*Printed in U.S.A.*

## **Cellular Receptors for Type $\beta$ Transforming Growth Factor**

LIGAND BINDING AND AFFINITY LABELING IN HUMAN AND RODENT CELL LINES\*

(Received for publication, August 6, 1984)

**Joan Massagué and Betsy Like**

*From the Department of Biochemistry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts 01605*



# Historie TGF- $\beta$

- V letech 1992 a 1993 byly naklonovány receptory pro TGF- $\beta$

Cell, Vol. 68, 775–785, February 21, 1992, Copyright © 1992 by Cell Press

## Expression Cloning of the TGF- $\beta$ Type II Receptor, a Functional Transmembrane Serine/Threonine Kinase

Herbert Y. Lin,<sup>\*\*†</sup> Xiao-Fan Wang,<sup>\*\*†</sup> Elinor Ng-Eaton,<sup>\*</sup> Robert A. Weinberg,<sup>\*\*†</sup> and Harvey F. Lodish<sup>\*\*†</sup>

<sup>\*</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research  
Cambridge, Massachusetts 02142

<sup>†</sup>Department of Biology  
Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, Massachusetts 02139

TGF- $\beta$  was originally described as a factor that induced normal rat kidney fibroblasts to proliferate in soft agar in the presence of TGF- $\beta$  (Roberts and Roberts, 1981). TGF- $\beta$  is a member of a family of number of related growth factors. TGF- $\beta$  can induce

Cell, Vol. 75, 681–692, November 19, 1993, Copyright © 1993 by Cell Press

## Cloning of a TGF $\beta$ Type I Receptor That Forms a Heteromeric Complex with the TGF $\beta$ Type II Receptor

Petra Franzén, Peter ten Dijke, Hidenori Ichijo,<sup>\*</sup> Hidetoshi Yamashita, Peter Schulz, Carl-Henrik Heldin, and Kohei Miyazono  
Ludwig Institute for Cancer Research  
Biomedical Center  
S-751 24 Uppsala  
Sweden

in morphogenesis, e.g., during different stages of development (Akhurst et al., 1991; Lyons et al., 1991).

TGF $\beta$ s exert their effects through binding to specific cell surface receptors. By affinity labeling and cross-linking to radioiodinated TGF $\beta$ s, a number of TGF $\beta$  receptors (or binding proteins) have been identified, including type I (53 kd), type II (75 kd), and type III receptors (or betaglycan [300 kd]), which are found in most cells (for reviews see



# Historie TGF- $\beta$

- Objev intracelulárních přenašečů signálu TGF- $\beta$  - v roce 1995 na *Drosophila melanogaster* a v roce 1996 na *Caenorhabditis elegans*.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 93, pp. 790–794, January 1996  
Developmental Biology

## ***Caenorhabditis elegans* genes *sma-2*, *sma-3*, and *sma-4* define a conserved family of transforming growth factor $\beta$ pathway components**

(signal transduction/pattern formation/bone morphogenetic protein/multigene family)

CATHY SAVAGE\*, PRADEEP DAS\*, ALYCE L. FINELLI\*, SCOTT R. TOWNSEND\*, CHING-YU SUN†, SCOTT E. BAIRD‡, AND RICHARD W. PADGETT\*§

\*Waksman Institute and Department of Molecular Biology and Biochemistry, Rutgers University, Piscataway, NJ 08855-0759; †Department of Biological Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260; and ‡Department of Biological Sciences, Wright State University, Dayton, OH 45435

Communicated by Clyde A. Hutchison III, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, September 15, 1995 (received for review August 11, 1995)



Copyright © 1995 by the Genetics Society of America

## **Genetic Characterization and Cloning of *Mothers against dpp*, a Gene Required for *decapentaplegic* Function in *Drosophila melanogaster***

Jeff J. Sekelsky,<sup>1</sup> Stuart J. Newfeld, Laurel A. Raftery,<sup>2</sup> Elena H. Chartoff and William M. Gelbart

*The Biological Laboratories, Harvard University  
Cambridge, Massachusetts 02138*

Manuscript received September 23, 1994  
Accepted for publication December 7, 1994

# Historie TGF- $\beta$

- Jeffrey Wrana, Liliana Attisano a Joan Massagué (1994) – popis aktivace receptoru

---

## Mechanism of activation of the TGF- $\beta$ receptor

**Jeffrey L. Wrana, Liliana Attisano, Rotraud Wieser, Francesc Ventura & Joan Massagué\***

Howard Hughes Medical Institute and Cell Biology and Genetics Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10021, USA

---

NATURE · VOL 370 · 4 AUGUST 1994





# Historie TGF- $\beta$

- *Mad (mothers against decapentaplegic)*  
+ *Sma* = SMAD

Cell, Vol. 87, 173, October 18, 1996, Copyright ©1996 by Cell Press

## Nomenclature: Vertebrate Mediators of TGF $\beta$ Family Signals

Rik Derynck,<sup>1</sup> William M. Gelbart,<sup>2</sup>  
Richard M. Harland,<sup>3</sup> Carl-Henrik Heldin,<sup>4</sup>  
Scott E. Kern,<sup>5</sup> Joan Massagué,<sup>6,7</sup> Douglas A. Melton,<sup>2,7</sup>  
Marek Mlodzik,<sup>8</sup> Richard W. Padgett,<sup>9</sup>

Anita B. Roberts,<sup>10</sup> Jim Smith,<sup>11</sup> Gerald H. Thomsen,<sup>14</sup>  
Bert Vogelstein,<sup>7,12</sup> and Xiao-Fan Wang,<sup>13</sup>



# Transforming growth factor- $\beta$

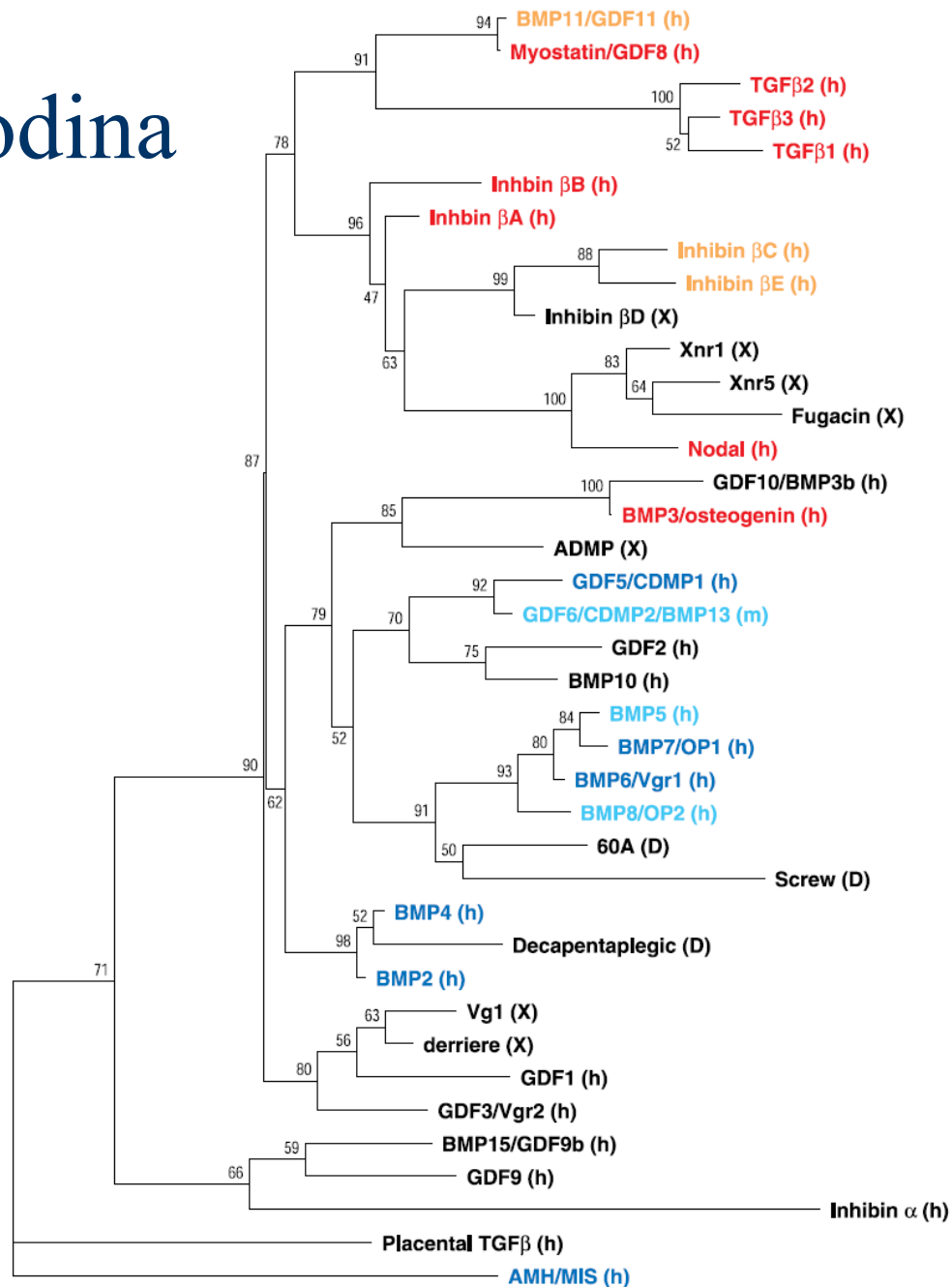
- Zástupci rodiny a jejich nejvýznamnější funkce



# TGF- $\beta$ rodina

- více než 60 proteinů
  - Transformující růstové faktory –  $\beta$  (TGF- $\beta$ )
  - Activin(y)
  - Bone Morphogenetic Proteins (BMP);  
Growth/Differentiation Factors (GDF)

# TGF- $\beta$ rodina



0.1 substitutions/site



# TGF- $\beta$ rodina

## ■ Bone Morphogenetic Proteins (BMP)

– klíčové faktory pro vývoj kostí a chrupavek, ale i další funkce.

BMP	Funkce	Genový lokus
BMP1	Nenáleží do TGF- $\beta$ rodiny. Metaloproteináza.	8p21
<b>BMP2</b>	<b>Indukuje vývoj kostí a chrupavek; klíčový regulátor diferenciac osteoblastů.</b>	<b>20p12</b>
BMP3	Indukuje tvorbu kostí.	14p22
BMP4	Reguluje tvorbu zubů, končetin a kostí z mesodermu; ovlivňuje hojení zlomenin.	14q22-q23
BMP5	Úloha při tvorbě chrupavek.	6p12.1
BMP6	Důležitý pro funkci kloubů.	6p12.1
<b>BMP7</b>	<b>Klíčový faktor diferenciac osteoblastů a vývoje ledvin.</b>	<b>20q13</b>
BMP8a	Reguluje vývoj kostí a chrupavek.	1p35-p32
BMP8b	Exprimován v hipokampu.	1p35-p32
BMP10	? Vývoj srdce.	2p14
BMP15	?Vývoj oocytů a folikulů.	Xp11.2

# TGF- $\beta$ rodina

- Growth/Differentiation Factors (GDF)  
– faktory podobné BMP

GDF	Funkce	Genový lokus
GDF1	Regulátor vývoje levo-pravé asymetrie během embryogeneze.	19p12
GDF2	Indukuje cholinergní fenotyp.	Chr.10
GDF3	?	12p13.1
GDF5	Důležitý pro vývoj kostí a kloubů.	20q11.2
GDF6	Důležitý pro vývoj kostí a kloubů.	Chr. 8
GDF7	Důležitý pro vývoj kostí a kloubů.	Chr. 2
GDF8	Myostatin; regulátor funkce kosterního svalstva. Negativní regulátor svalového růstu.	2q32.2
GDF9	Expres v oocytech během folikulogeneze.	Chr. 5
GDF10	BMP3b; kontroluje endochondrální osifikaci	Chr. 28
GDF11	Důležitý při vývoji páteře.	12q13.13
GDF15	Vysoká exprese v placentě; indukovaný NSAIDs; inhibitor karcinogeneze; induktor apoptózy ?	19p13.2-p13.1

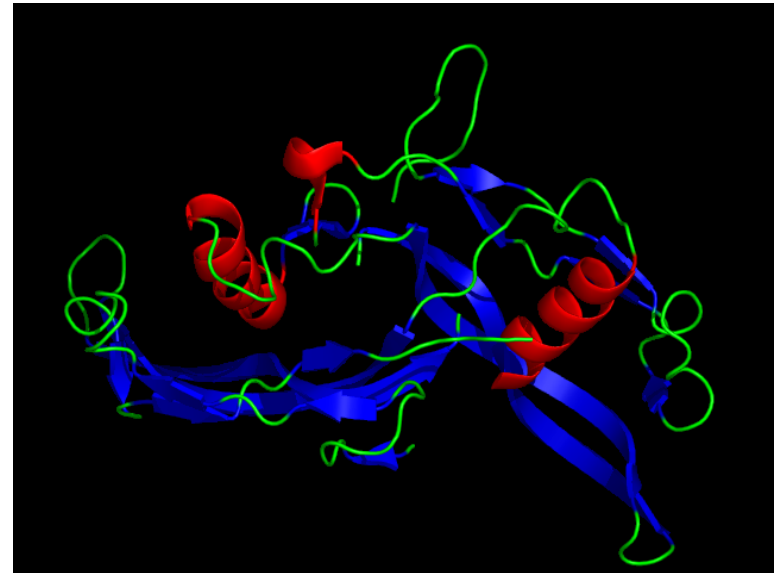
# TGF- $\beta$ rodina

## ■ Activin(y)

- dimerické proteiny regulující syntézu a sekreci FSH a regulující menstruační cyklus, ale také imunitní a nervový systém; důležité faktory při tvorbě kůže a hojení ran;
- dimer obsahuje dvě identické  $\beta$  podjednotky a dvě  $\beta$  podjednotky inhibin(u) (A nebo B);
- Activin A ( $\beta A\beta A$ );
- Activin B ( $\beta B\beta B$ );
- Activin AB ( $\beta A\beta B$ ).

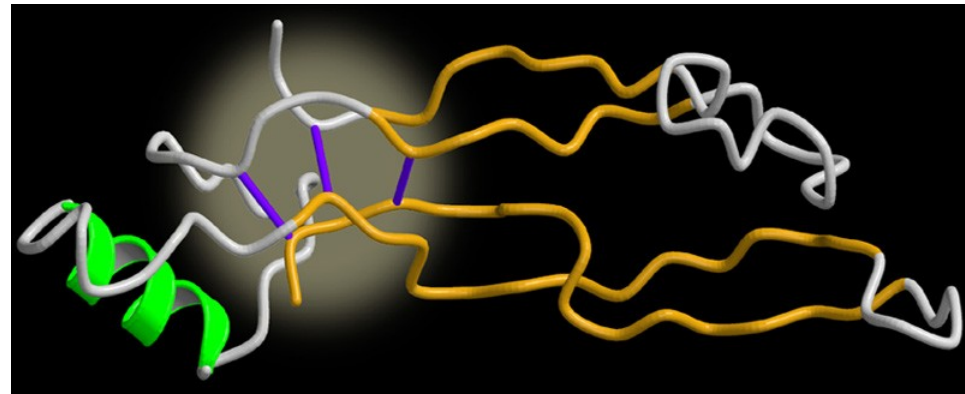
## ■ Inhibin(y)

- Inhibuje produkci FSH;
- dimer  $\alpha$  a  $\beta$  podjednotky (A nebo B)



# TGF- $\beta$ rodina

- Transformující růstové faktory –  $\beta$ 
  - důležité faktory řídící embryogenezi, diferenciaci, tkáňovou regeneraci, ale i rozvoj řady onemocnění
  - TGF- $\beta$ 1 (Chr. 19)
  - TGF- $\beta$ 2 (Chr. 1)
  - TGF- $\beta$ 3 (Chr. 14)
  - 76-80% homologie





# Transforming growth factor- $\beta$

- Syntéza, produkce a aktivace

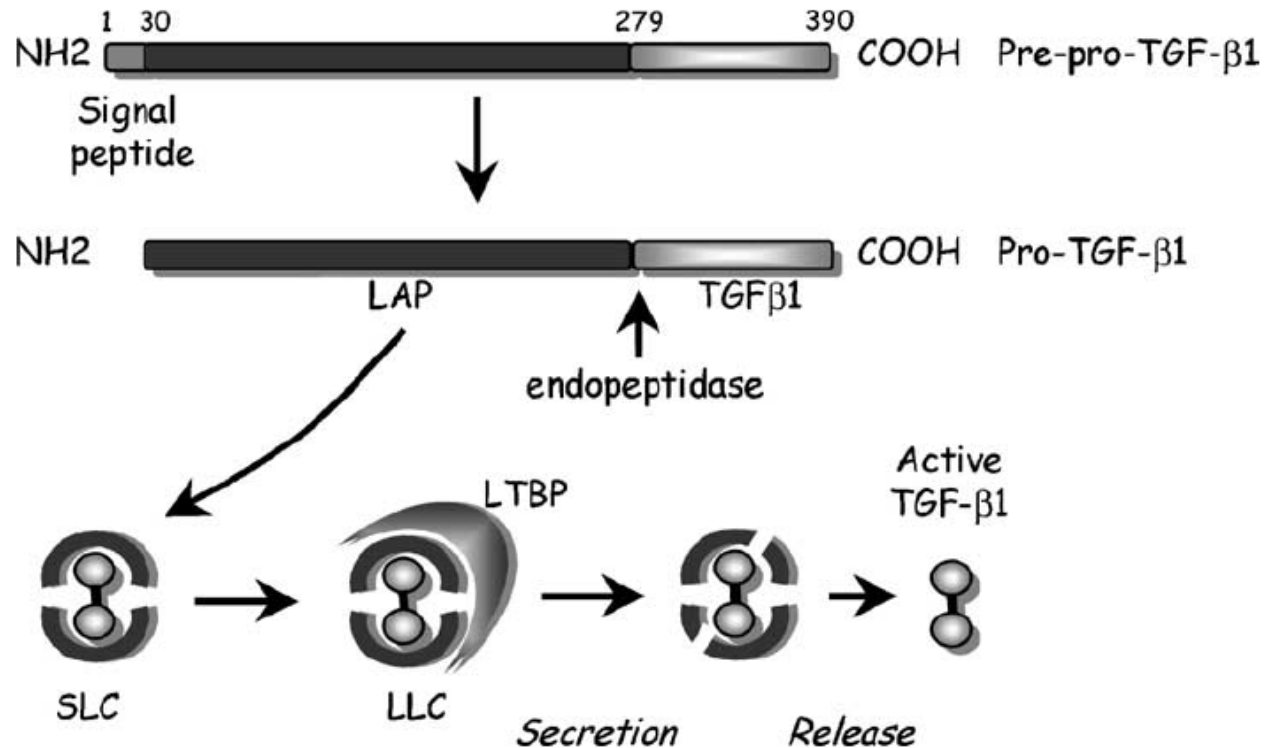




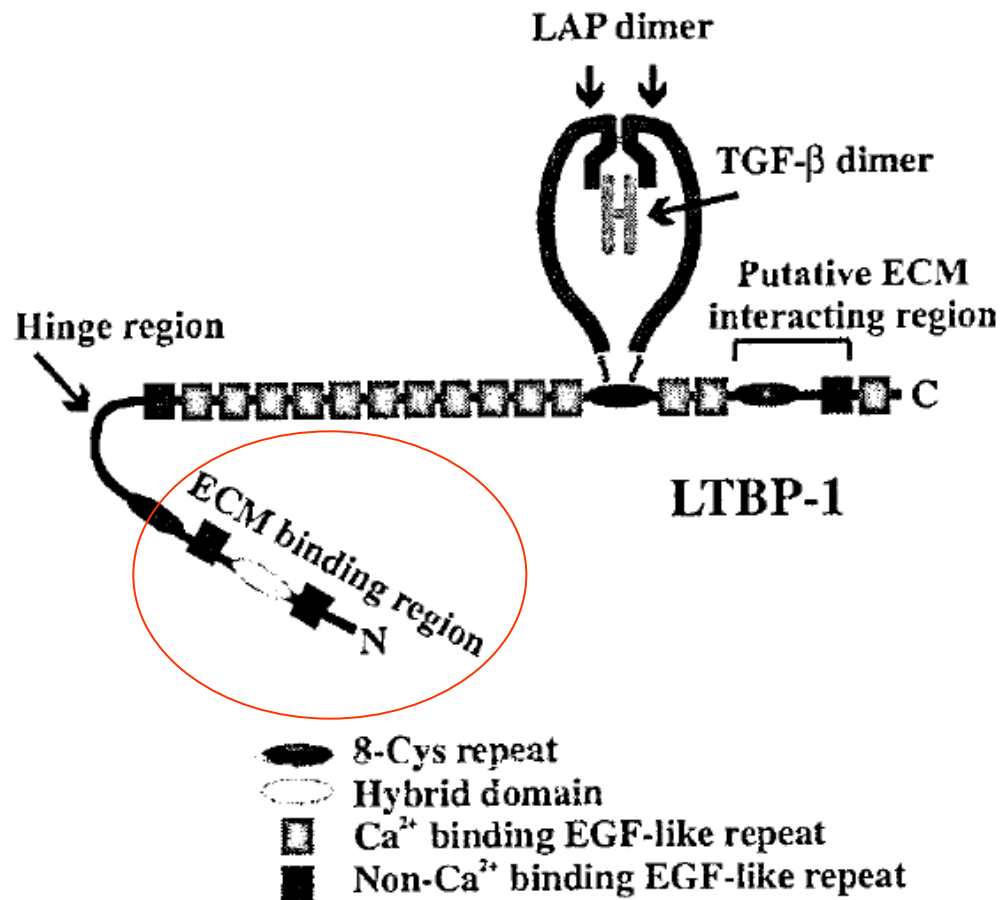
# Syntéza a sekrece TGF- $\beta$

- Syntetizován a sekretován v podobě latentního komplexu
- asociovaný s **Latency Associated Peptide (LAP)** = small latent complex;
- LAP dimer spolu s TGF- $\beta$  dimerem je kovalentně vázán na **Latent TGF- $\beta$  Binding Protein (LTBP)** = large latent complex

# Syntéza a sekrece TGF- $\beta$



# Syntéza a sekrece TGF- $\beta$

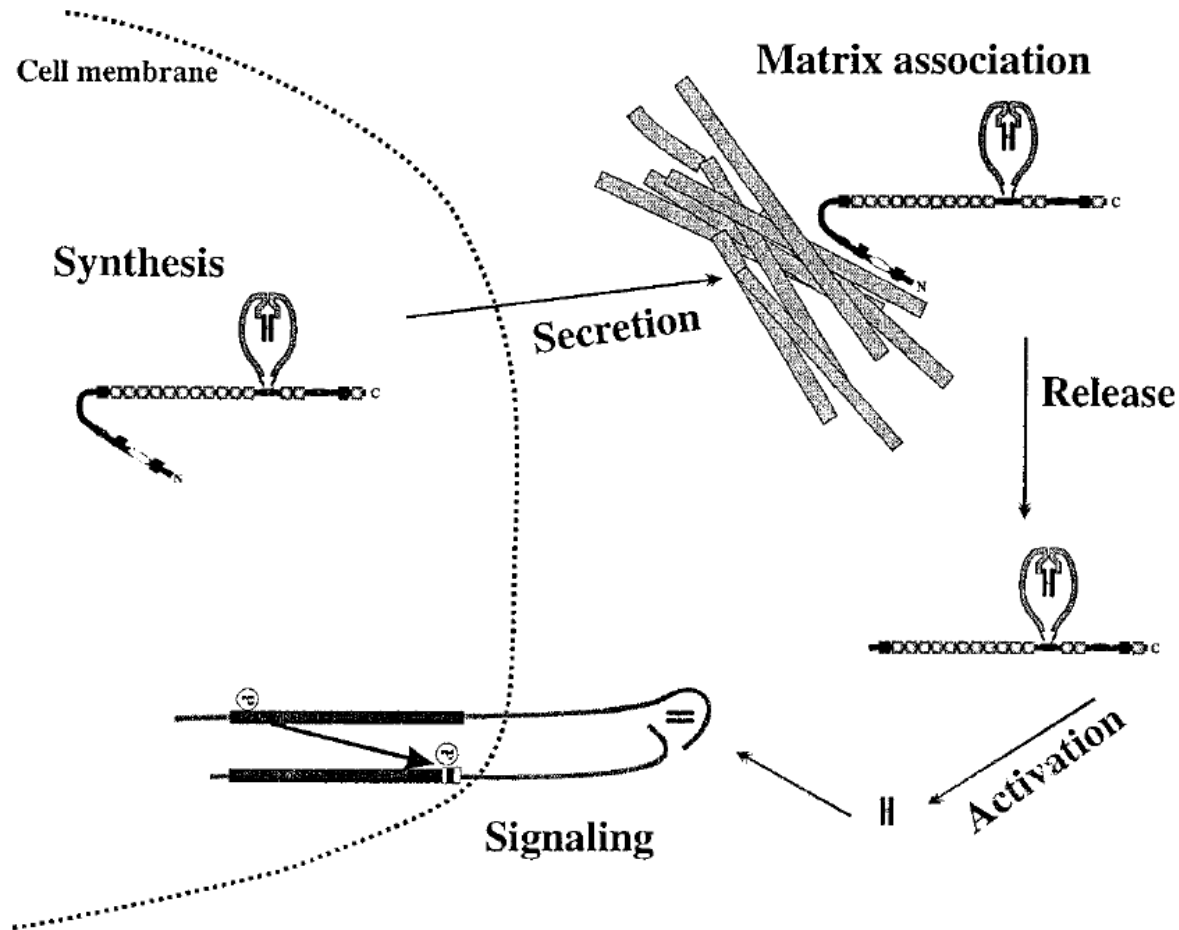


MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE 52:354-362 (2001)

Latency, Activation, and Binding Proteins of TGF- $\beta$

KATRI KOLI,\* JUHA SAHARINEN, MARKO HYTTIÄINEN, CARITA PENTTINEN, AND JORMA KESKI-OJA  
Departments of Virology and Pathology, Haartman Institute, University of Helsinki, FIN-00014 Helsinki, Finland

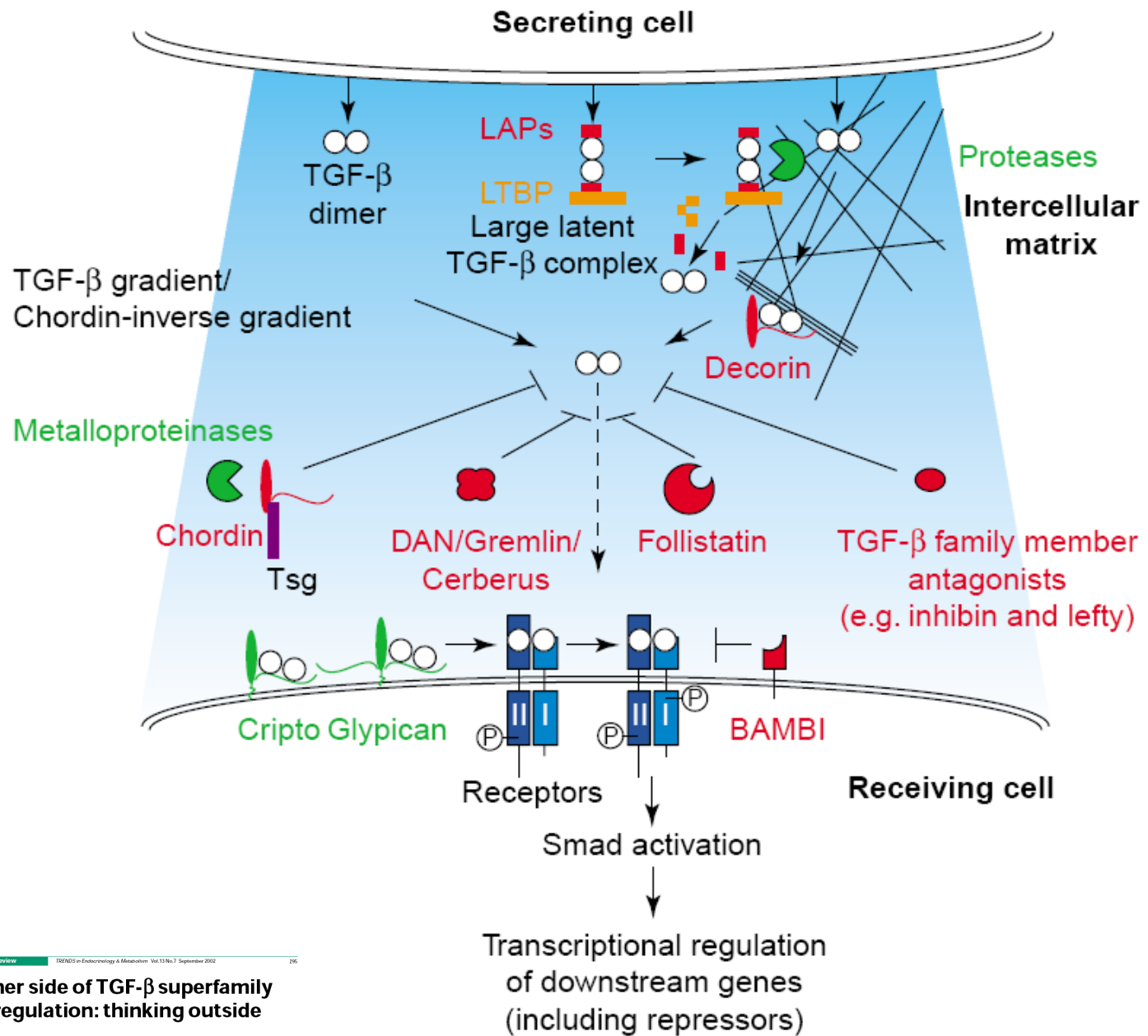
# Syntéza a sekrece a aktivace TGF- $\beta$



MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE 52:354-362 (2001)

Latency, Activation, and Binding Proteins of TGF- $\beta$

KATRI KOLI,<sup>\*</sup> JUHA SAHARINEN, MARKO HYYTIÄINEN, CARITA PENTTINEN, AND JORMA KESKI-OJA  
Departments of Virology and Pathology, Haartman Institute, University of Helsinki, FIN-00014 Helsinki, Finland



**The other side of TGF- $\beta$  superfamily signal regulation: thinking outside the cell**

Tina L. Gumienny and Richard W. Padgett





# Aktivace TGF- $\beta$

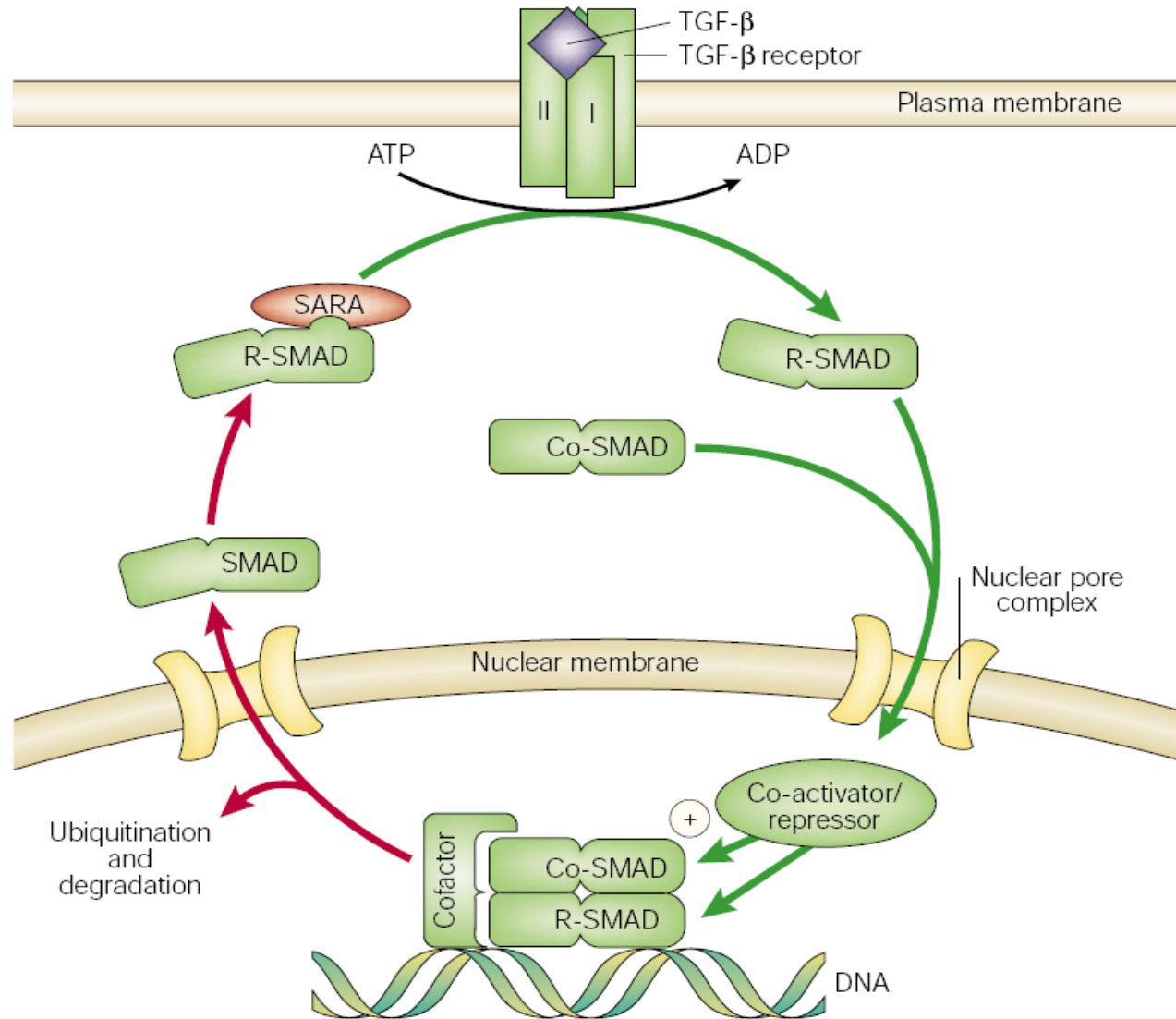
- Fyzikálně-chemicky
  - v kyselém mikroprostředí buněk
  - extrémními změnami pH
  - $\gamma$  zářením
  - reaktivními skupinami kyslíku
  - zvýšenou teplotou
- Enzymaticky a prostřednictvím nescifických proteinových interakcí
  - Proteázy
    - Plasmin, Catepsin G
    - Calpain
  - MMP-9 a MMP-2
  - Glykosidázy
  - Interakce s trombospondinem
  - Interakce s integrinem  $\alpha_v\beta_6$



# Transforming growth factor- $\beta$

- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese

# Přenos signálu TGF- $\beta$

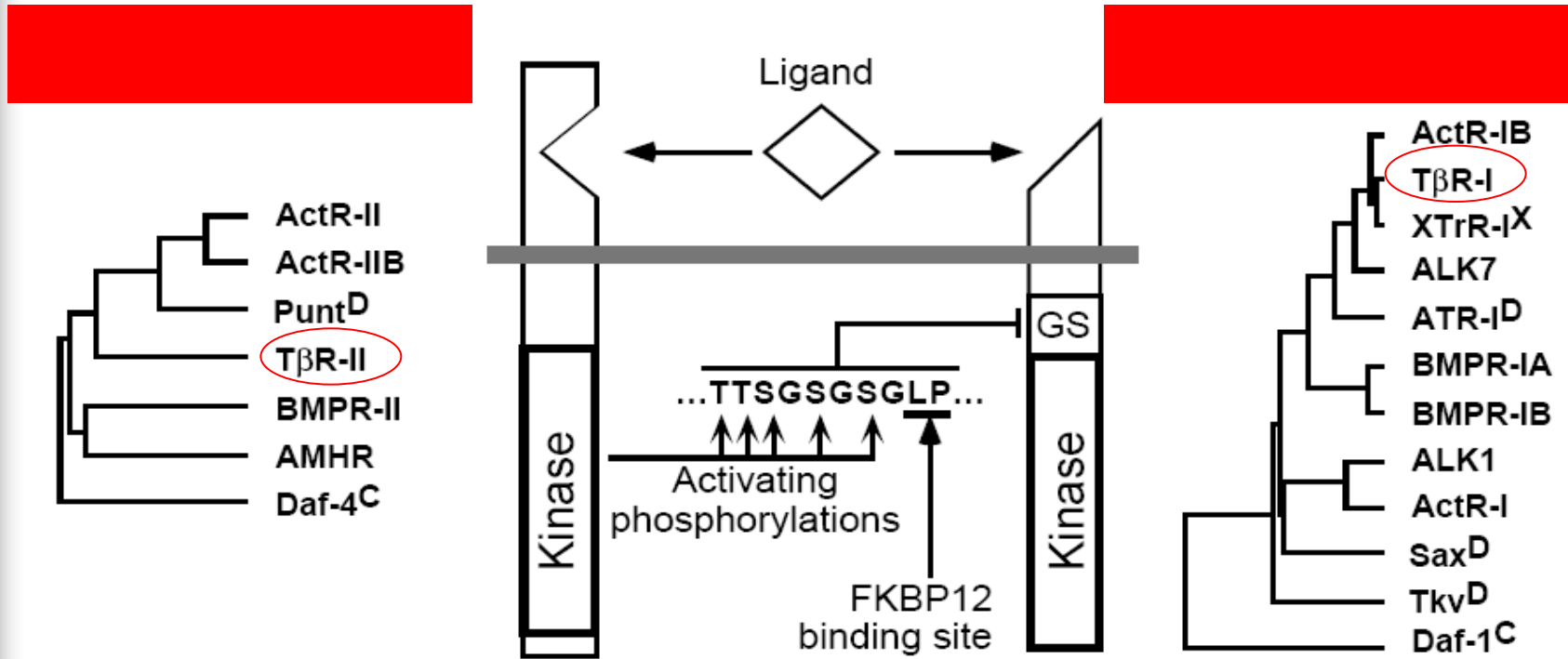




# Transforming growth factor- $\beta$

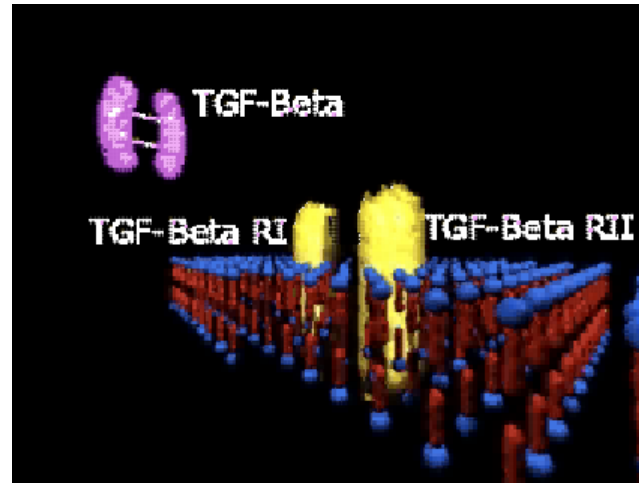
- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese

# Receptor TGF- $\beta$ rodiny



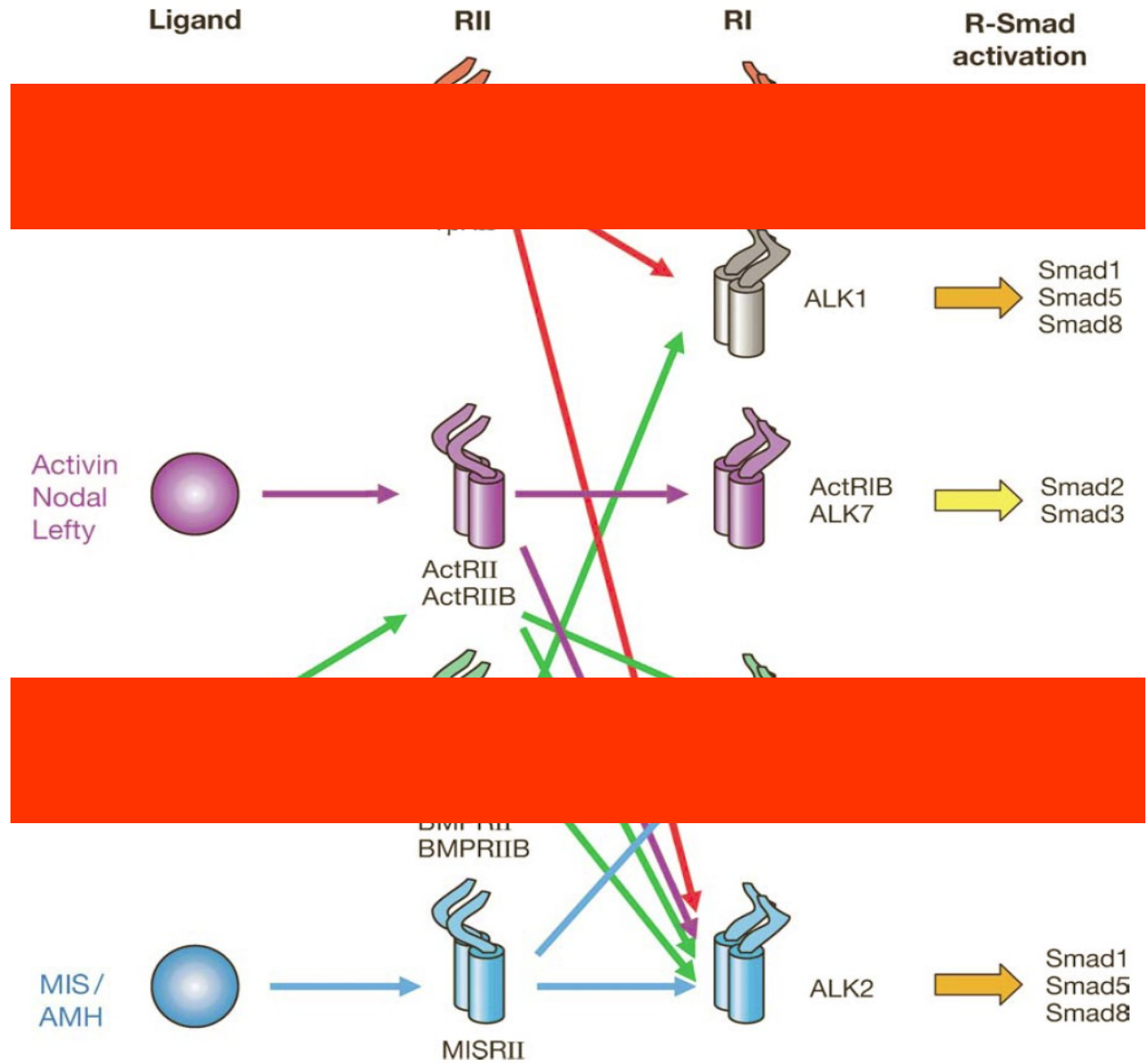
Accessory Receptors – ██████████ betaglycan, endoglin

# Receptory TGF- $\beta$ rodiny

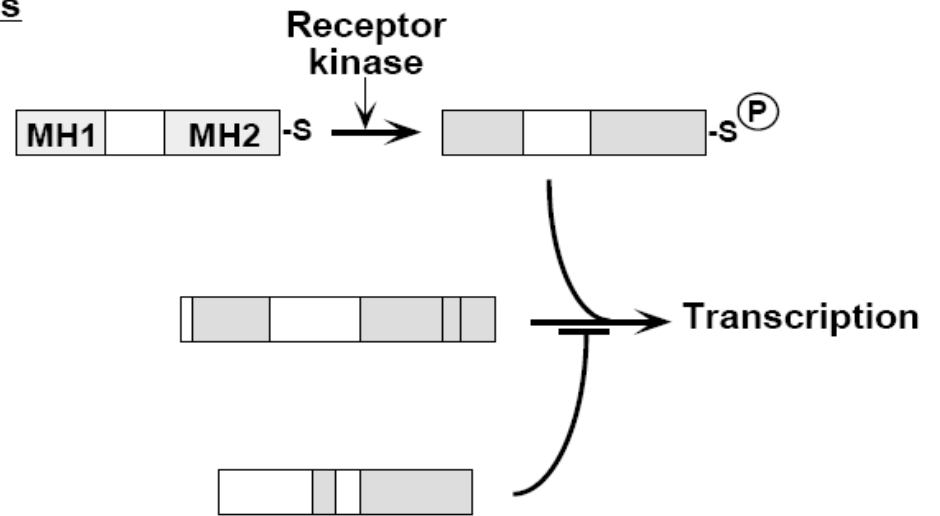
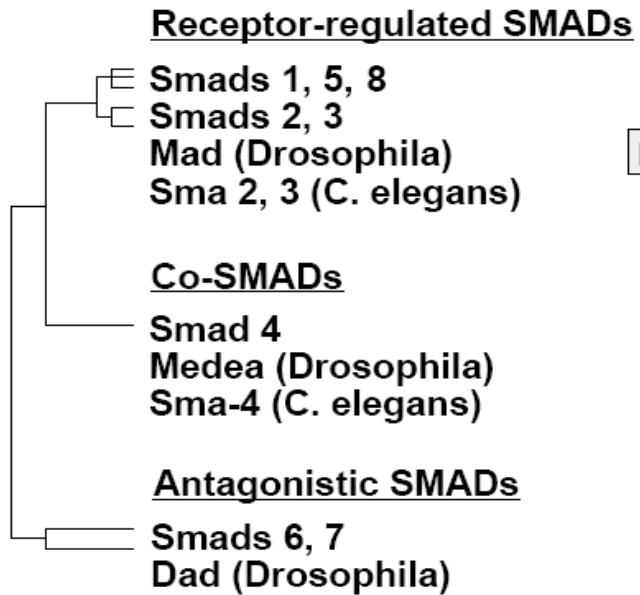




# R-SMAD



# SMAD

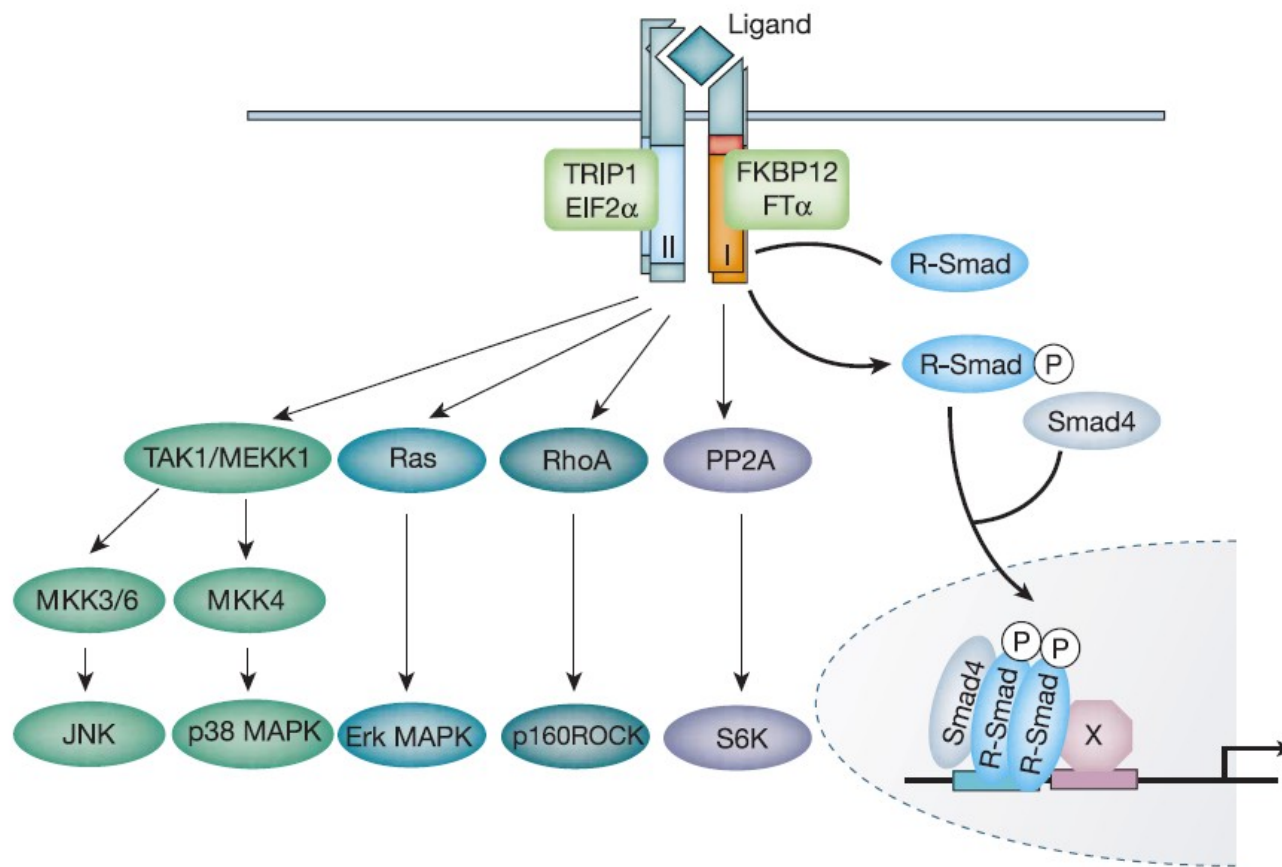


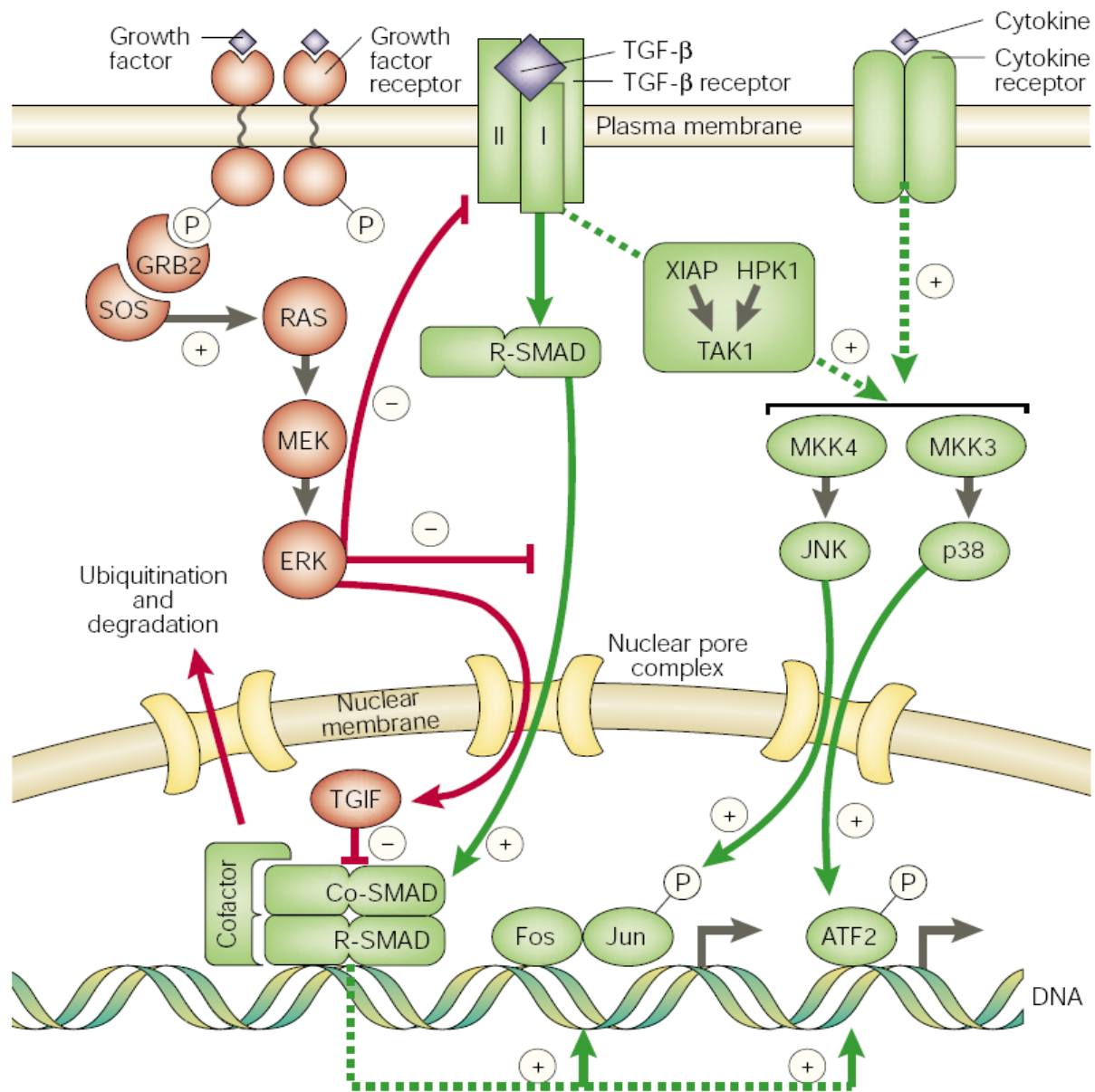


# Transforming growth factor- $\beta$

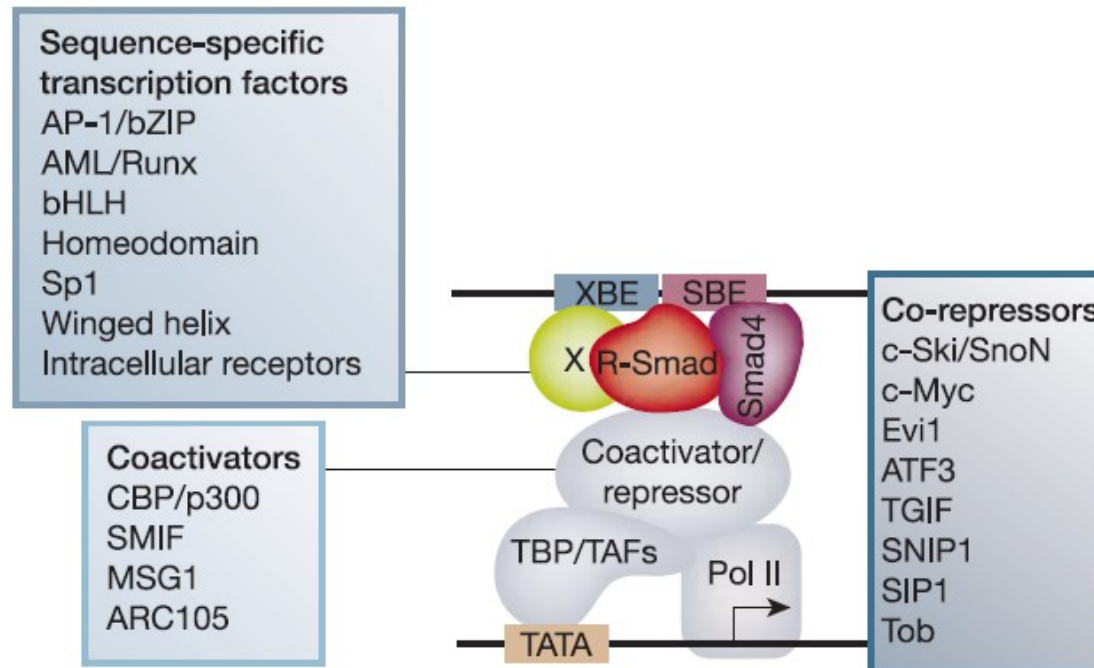
- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese

# Přenos signálu nezávislý na SMAD

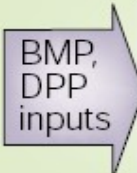
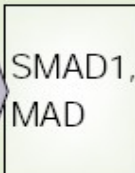
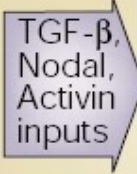
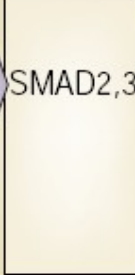




# Regulace transkripce

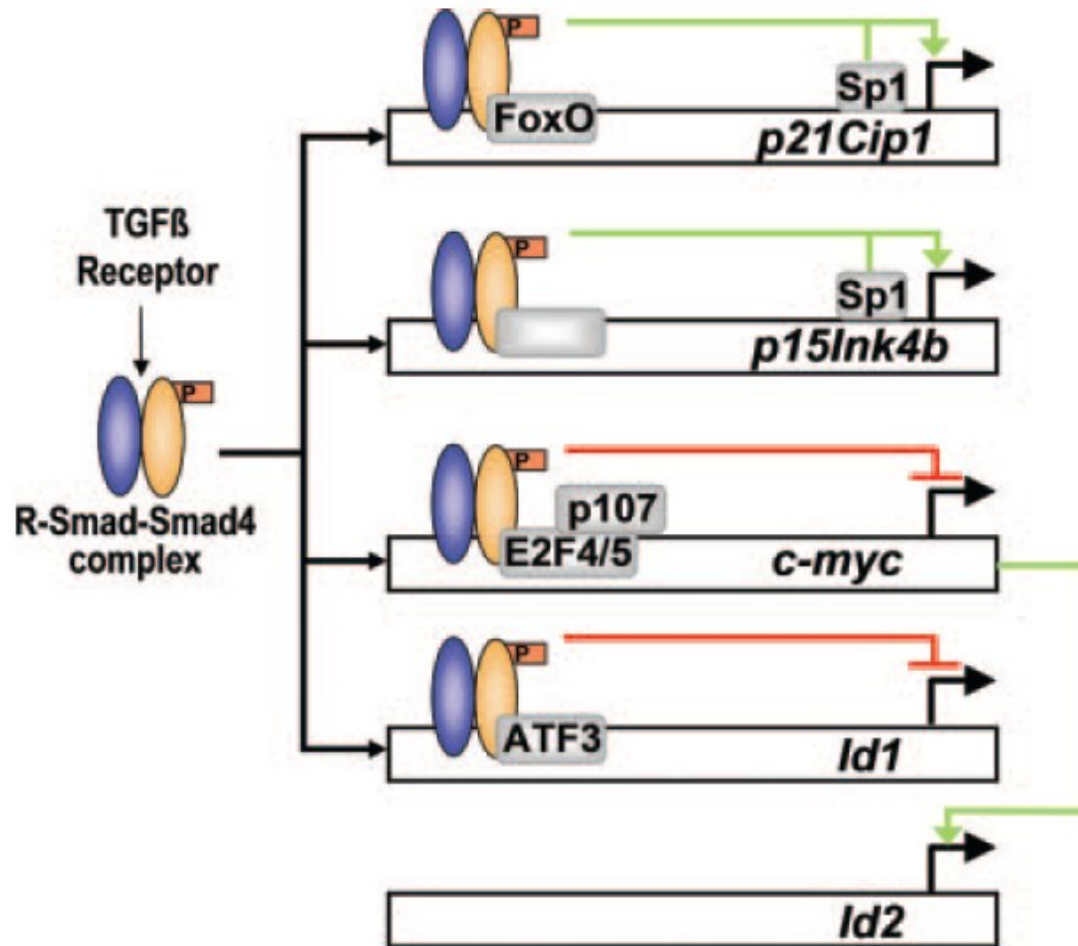


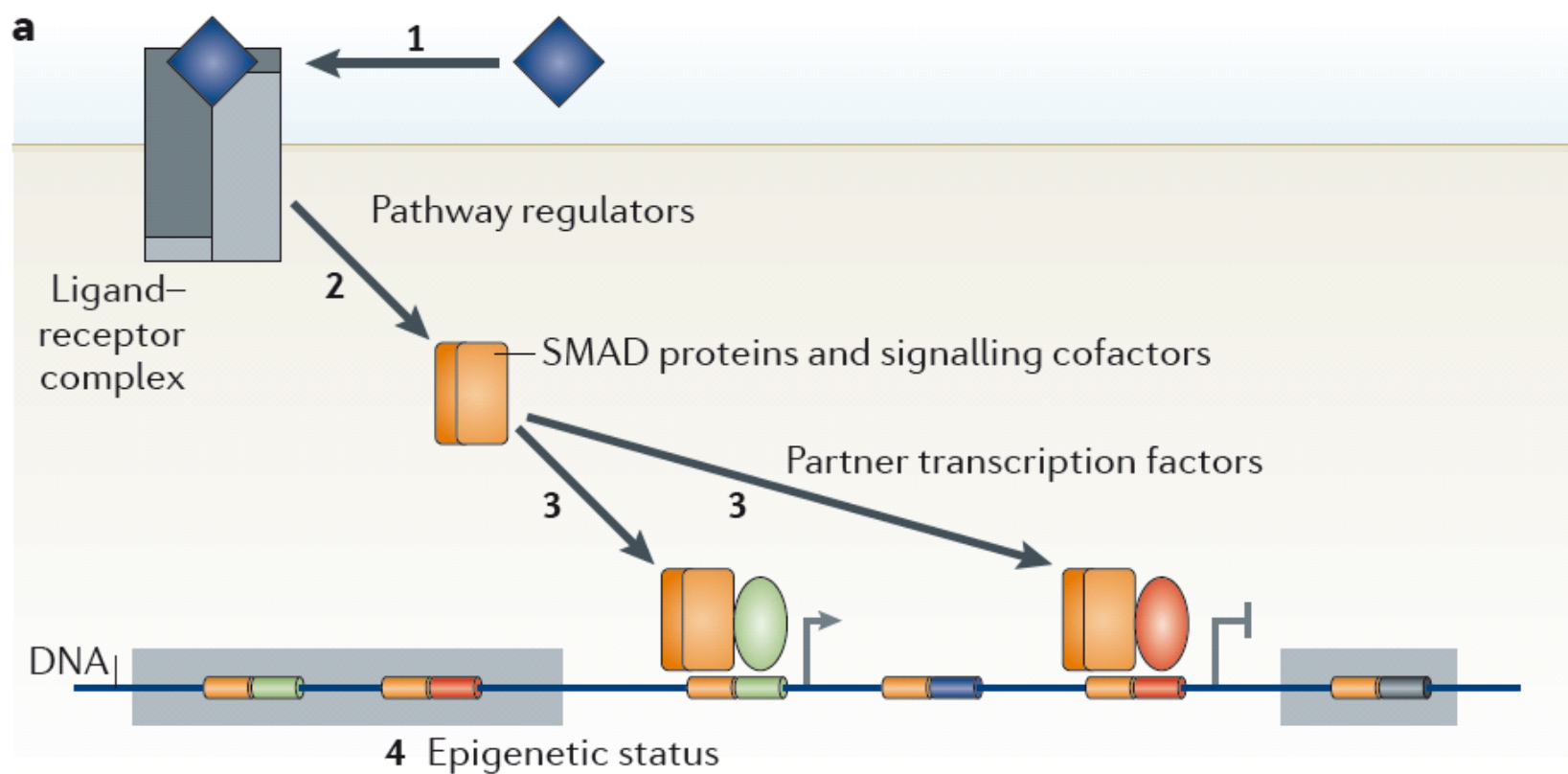
# Kofactory

	Cofactor	Target	Function	
 BMP, DPP inputs	 SMAD1, MAD	OAZ	<i>Vent.2</i>	Ventral mesoderm specification by BMP in <i>Xenopus</i>
		CBFA1?	<i>Osteocalcin?</i>	Osteoblast differentiation by BMP in human, mouse
		Tinman	<i>Tinman</i>	Visceral mesoderm formation by Dpp in <i>Drosophila</i>
		CREB	<i>Ubx</i>	Endoderm formation by Dpp in <i>Drosophila</i>
 TGF- $\beta$ , Nodal, Activin inputs	 SMAD2,3	FAST	<i>Mix.2</i>	Mesoderm specification by Nodal in <i>Xenopus</i>
			<i>Nodal, Lefty2</i>	Left plate mesoderm formation by Nodal in mouse
		Mixer	<i>Gooseoid</i>	Anterior mesoderm induction by Nodal in mouse
		TFE3	<i>PAI-1</i>	Plasminogen system control by TGF- $\beta$ in human, mouse
		CBFA3	<i>IgA</i>	Immunoglobulin A class switching by TGF- $\beta$ in human
	Lef1/TCF	<i>Xtwn</i>	Mesoendoderm differentiation by Nodal in <i>Xenopus</i>	



# Inhibice proliferace u epiteliálních buněk





**b**

Determinants		
<b>Signal transduction</b>	<b>Transcription</b>	<b>Epigenetic status</b>
Ligand isoforms	Pluripotency factors	Heterochromatin
Ligand traps	Lineage regulators	Pluripotency marks
Co-receptors	DNA-binding cofactors	Lineage marks
Receptor subtypes	HATs and HDACs	EMT marks
Inhibitory SMAD proteins	SWI/SNF	iPS cell marks
Crosstalk inputs	Chromatin readers	Oncogenic marks

TGF $\beta$  signalling in context

Joan Massagué



# Shrnutí přednášky

- TGF- $\beta$  rodina zahrnuje řadu multifunkčních proteinů.
- Přenos signálu je intracelulárně přenášen SMAD proteiny, ale interaguje s řadou dalších signálních drah.
- Působení TGF- $\beta$  je závislé na buněčném typu a také přítomnosti dalších faktorů.

## **Na konci dnešní přednášky byste měli:**

1. rozumět základním principům přenosu signálu
2. znát základní zástupce a funkce proteinů TGF- $\beta$  rodiny;
3. umět popsat přenos signálu který závisí na SMAD;