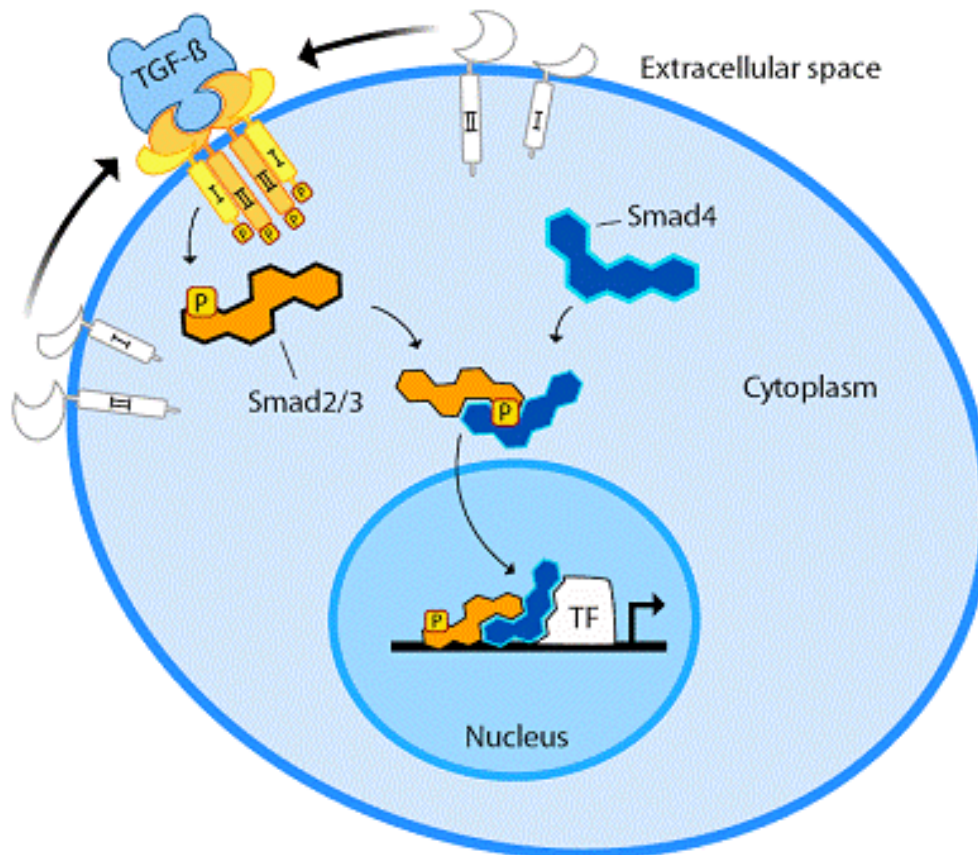


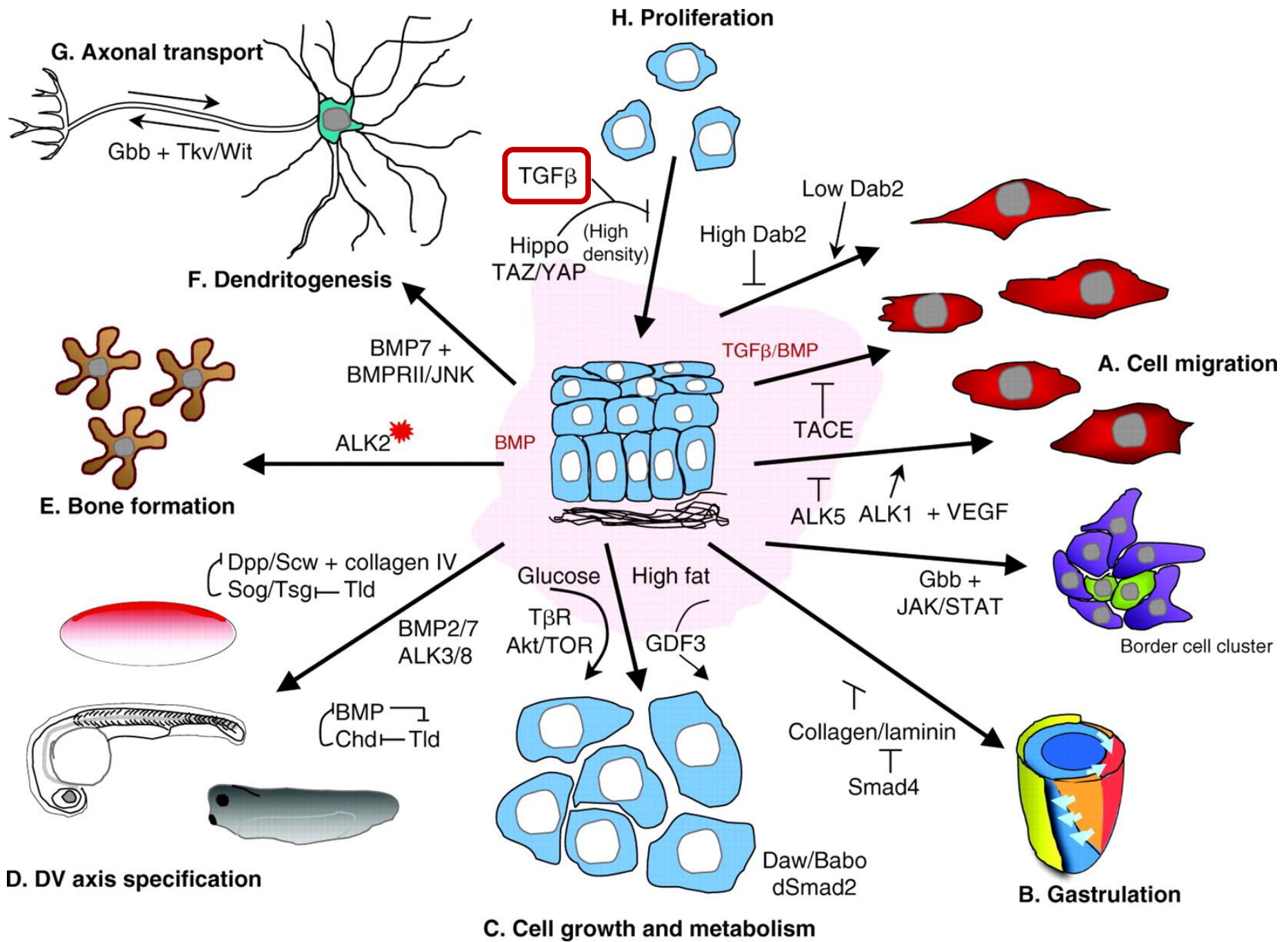
Membrane receptors with intrinsic Ser/Thr kinase activity



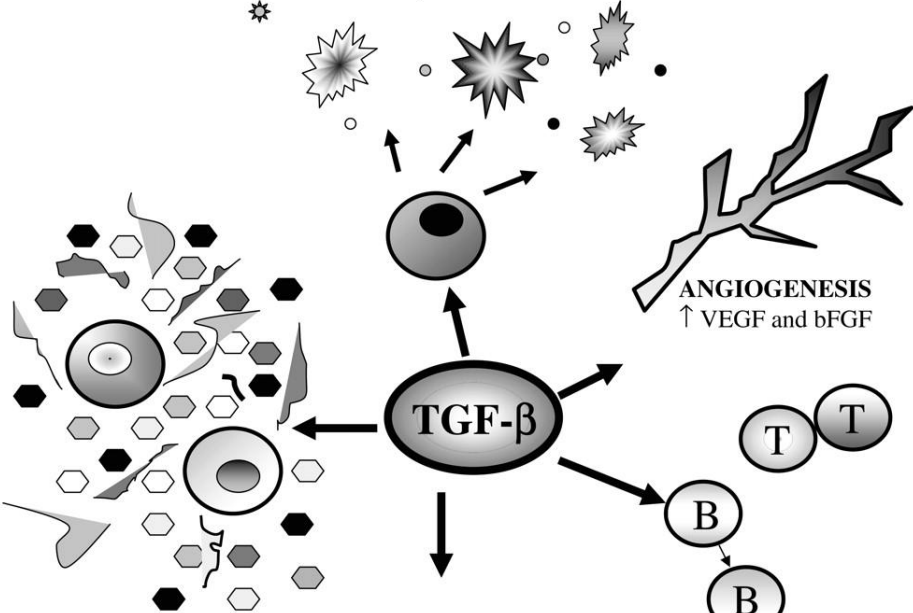
Υπερ-οικογένεια κυτοκινών TGF-β

Ρόλο κλειδί στον πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και απόπτωση

- TGF-β
- BMP (Bone morphogenetic peptide)
- GDFs (Growth differentiation factors),
- GDNF (Glial cell line derived neurotrophic factor)
- Activin/inhibin
- Nodal
- Myostatin (μυοστατίνη)
- AMH (anti-Müllerian hormone)



APOPTOSIS
 Translocation of ARTS
 Suppression of Bcl-xL
 Caspase activation

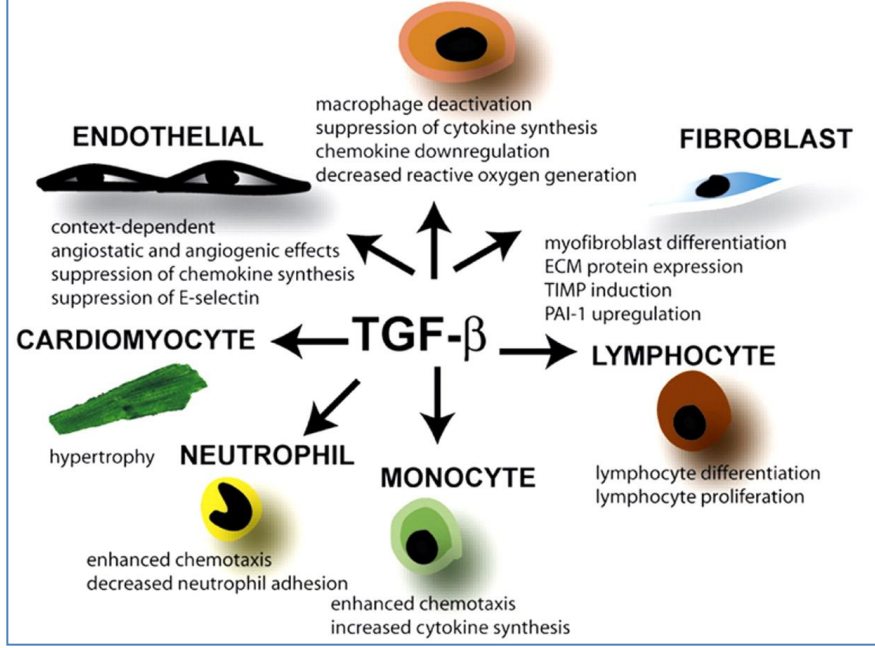


ECM ELABORATION
 Synthesis of ECM molecules
 Altered balance of proteases and inhibitors

IMMUNOSUPPRESSION
 Inhibition of B/ T cell proliferation
 Inhibition of MHC class II in B cells

INHIBITION OF CELL PROLIFERATION
 ↓ c-myc
 ↑ cyclin-dependent kinase inhibitors

MACROPHAGE



ENDOTHELIAL
 context-dependent angiostatic and angiogenic effects
 suppression of chemokine synthesis
 suppression of E-selectin

MACROPHAGE
 macrophage deactivation
 suppression of cytokine synthesis
 chemokine downregulation
 decreased reactive oxygen generation

FIBROBLAST
 myofibroblast differentiation
 ECM protein expression
 TIMP induction
 PAI-1 upregulation

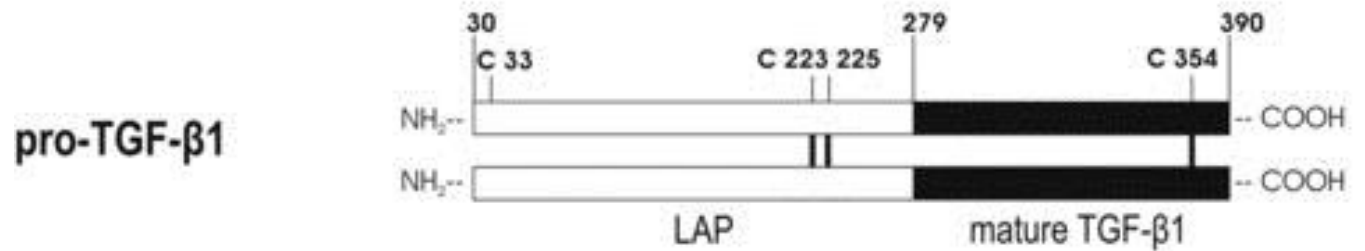
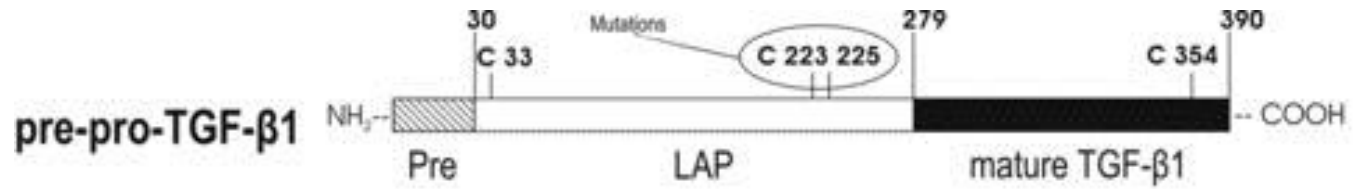
CARDIOMYOCYTE ← **TGF-β** → **LYMPHOCYTE**

CARDIOMYOCYTE
 hypertrophy

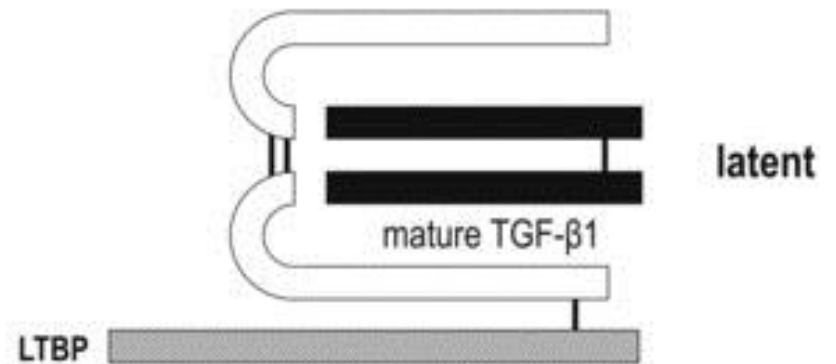
NEUTROPHIL
 enhanced chemotaxis
 decreased neutrophil adhesion

MONOCYTE
 enhanced chemotaxis
 increased cytokine synthesis

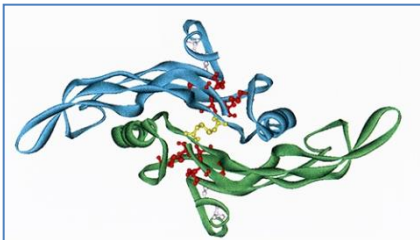
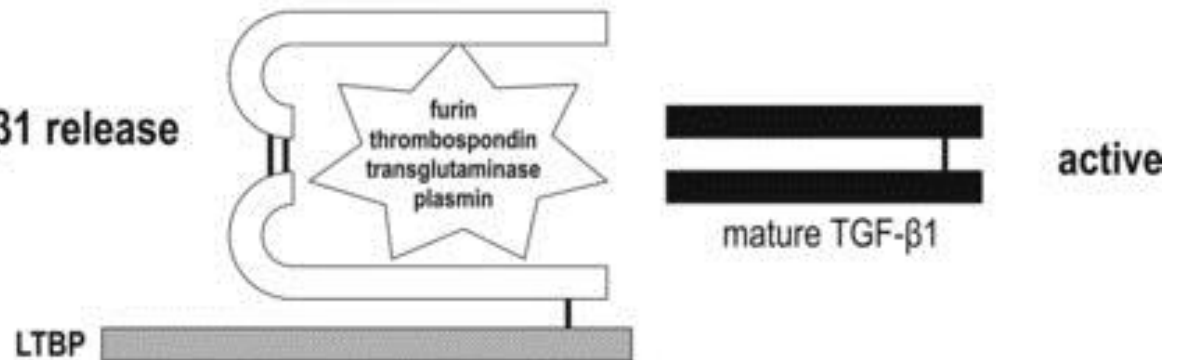
LYMPHOCYTE
 lymphocyte differentiation
 lymphocyte proliferation



**Large latent complex
(LAP + TGF- β 1 + LTBP)**



Active TGF- β 1 release



Synthesis (intracellular)

1. TGF- β precursor



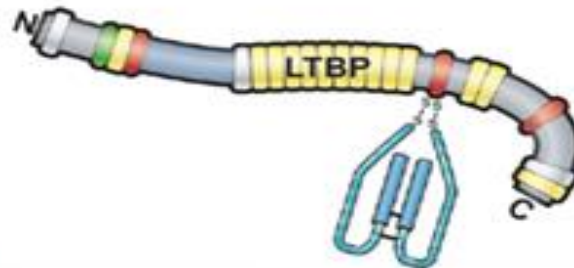
2. Dimerization and cleavage



3. Small Latent Complex



4. Large Latent Complex

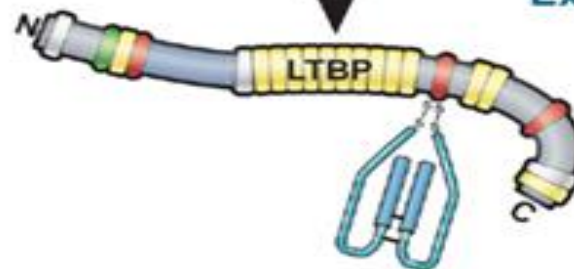


Cytosol

Secretion

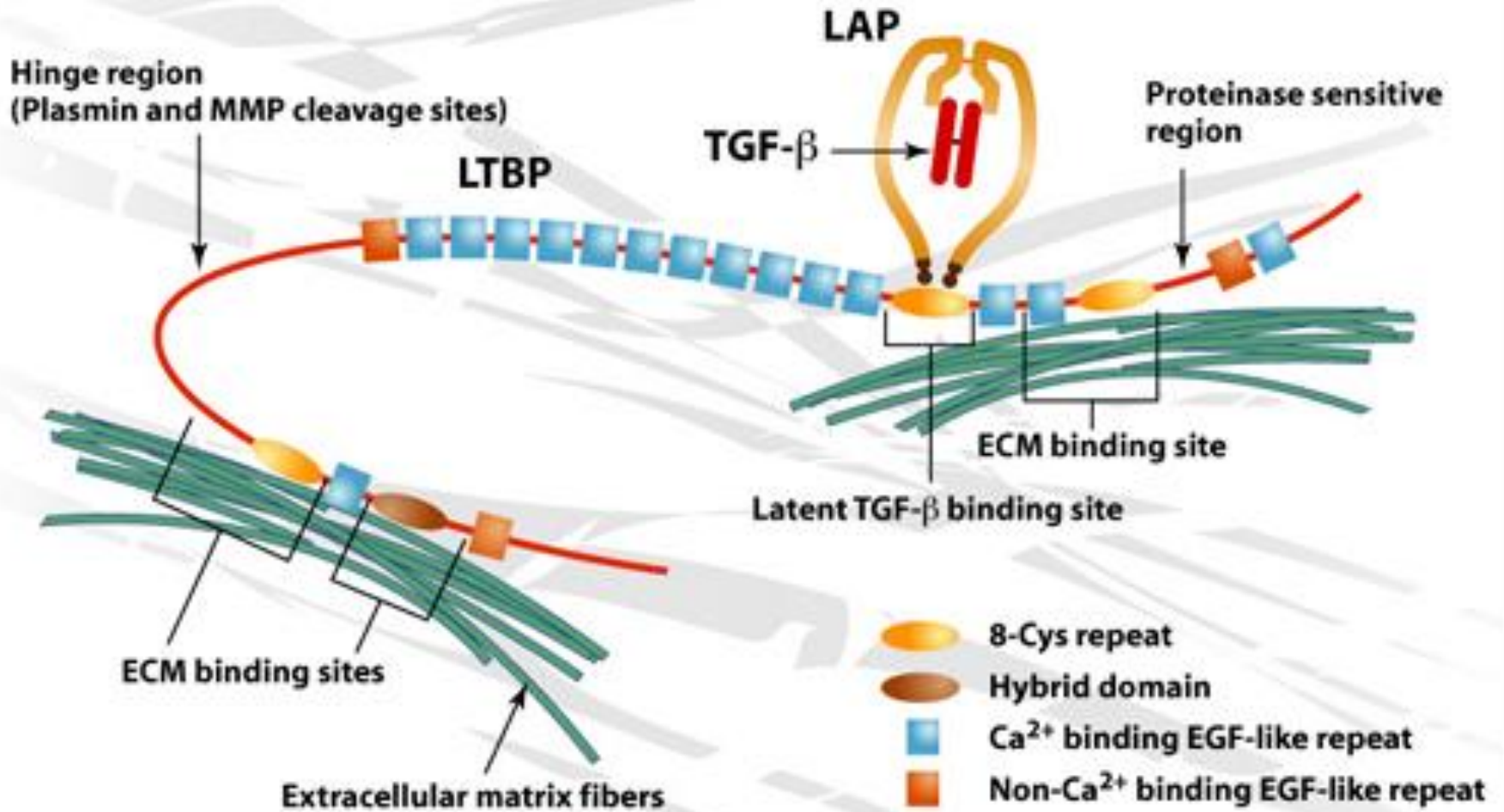


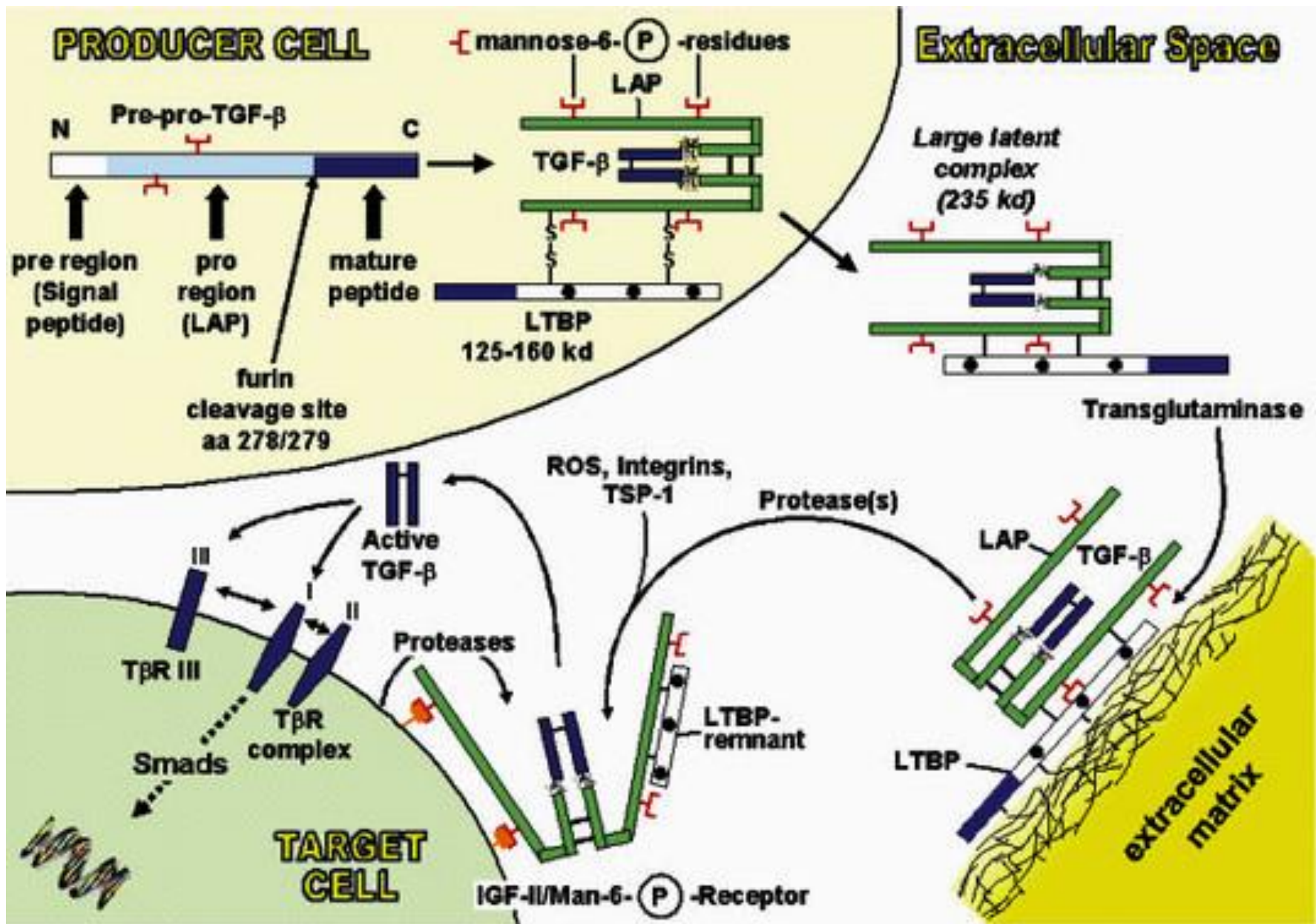
Extracellular



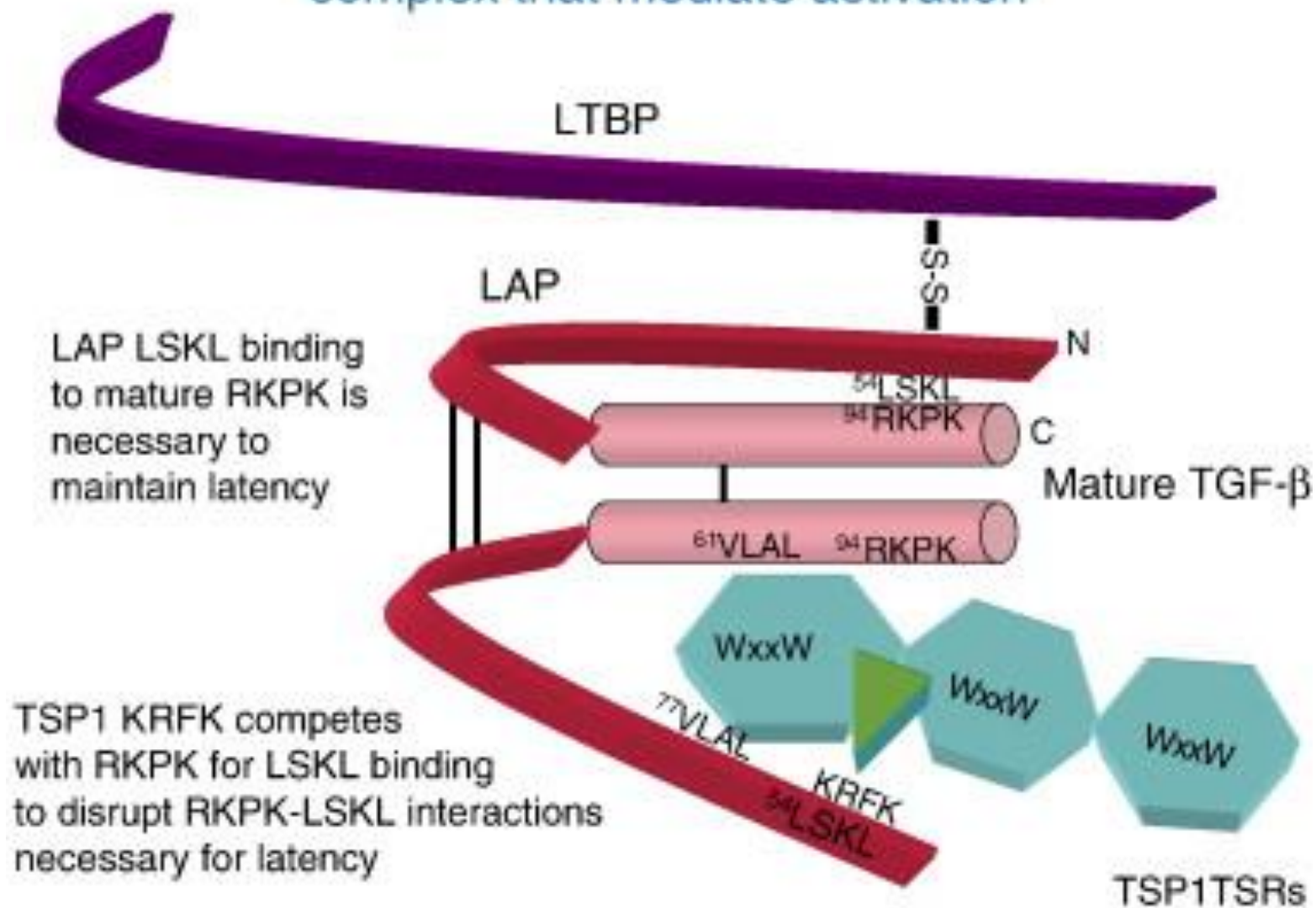
CCF
02012

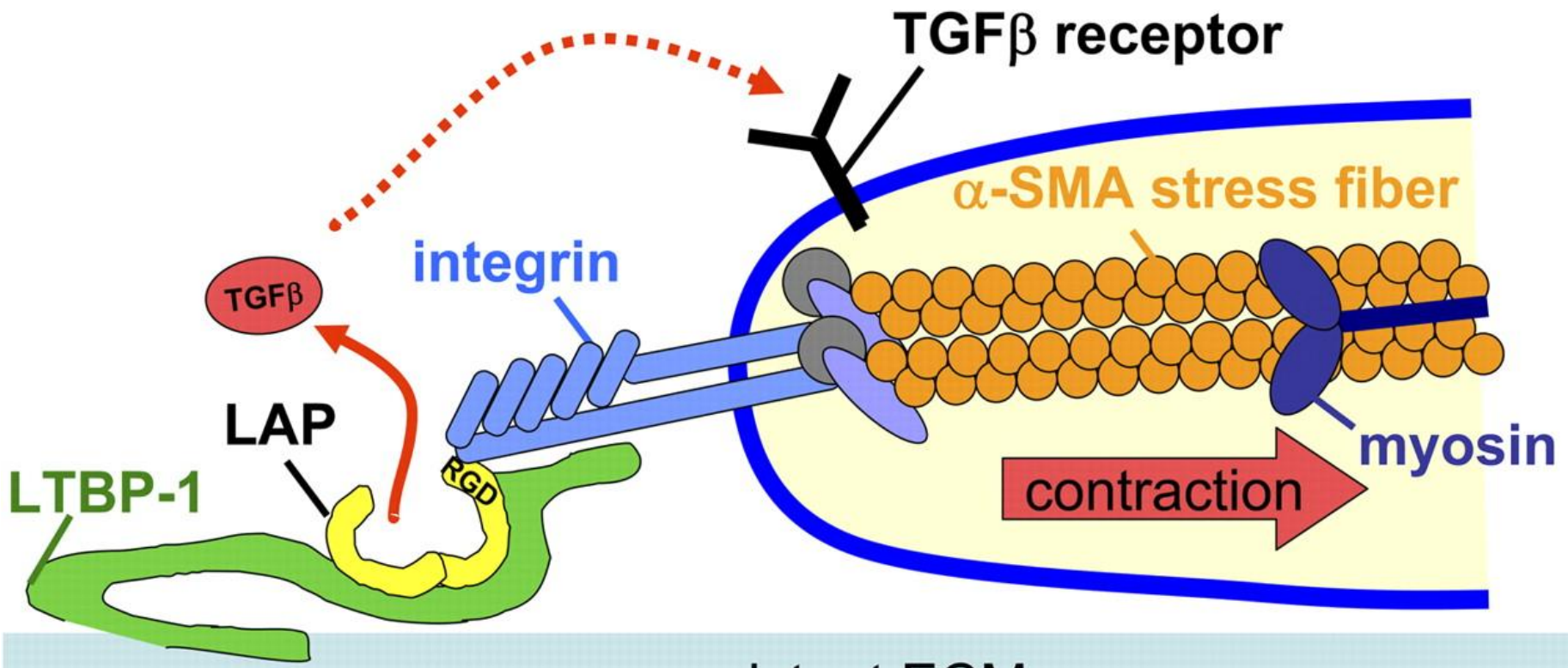
Large latent TGF- β complex

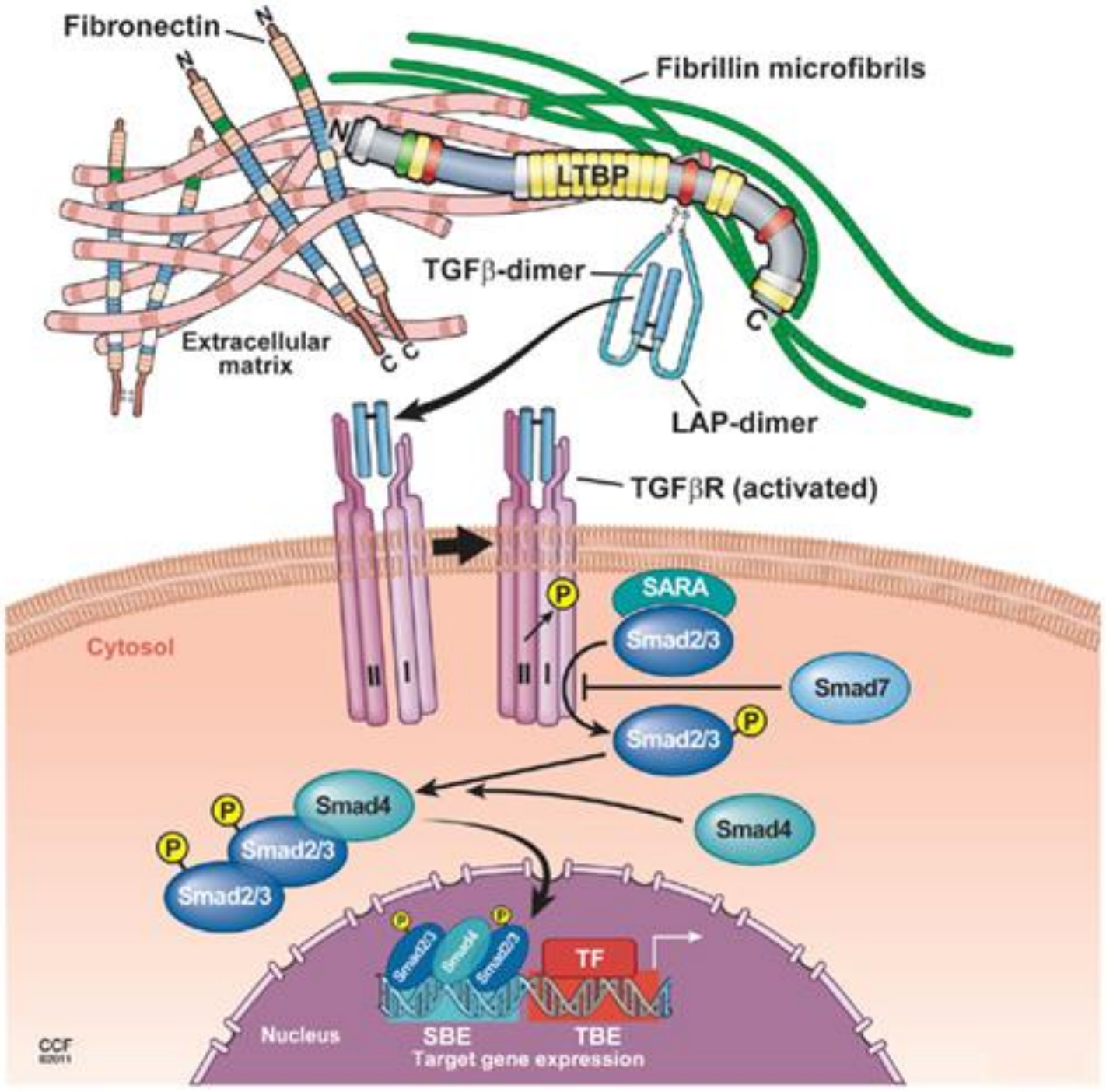


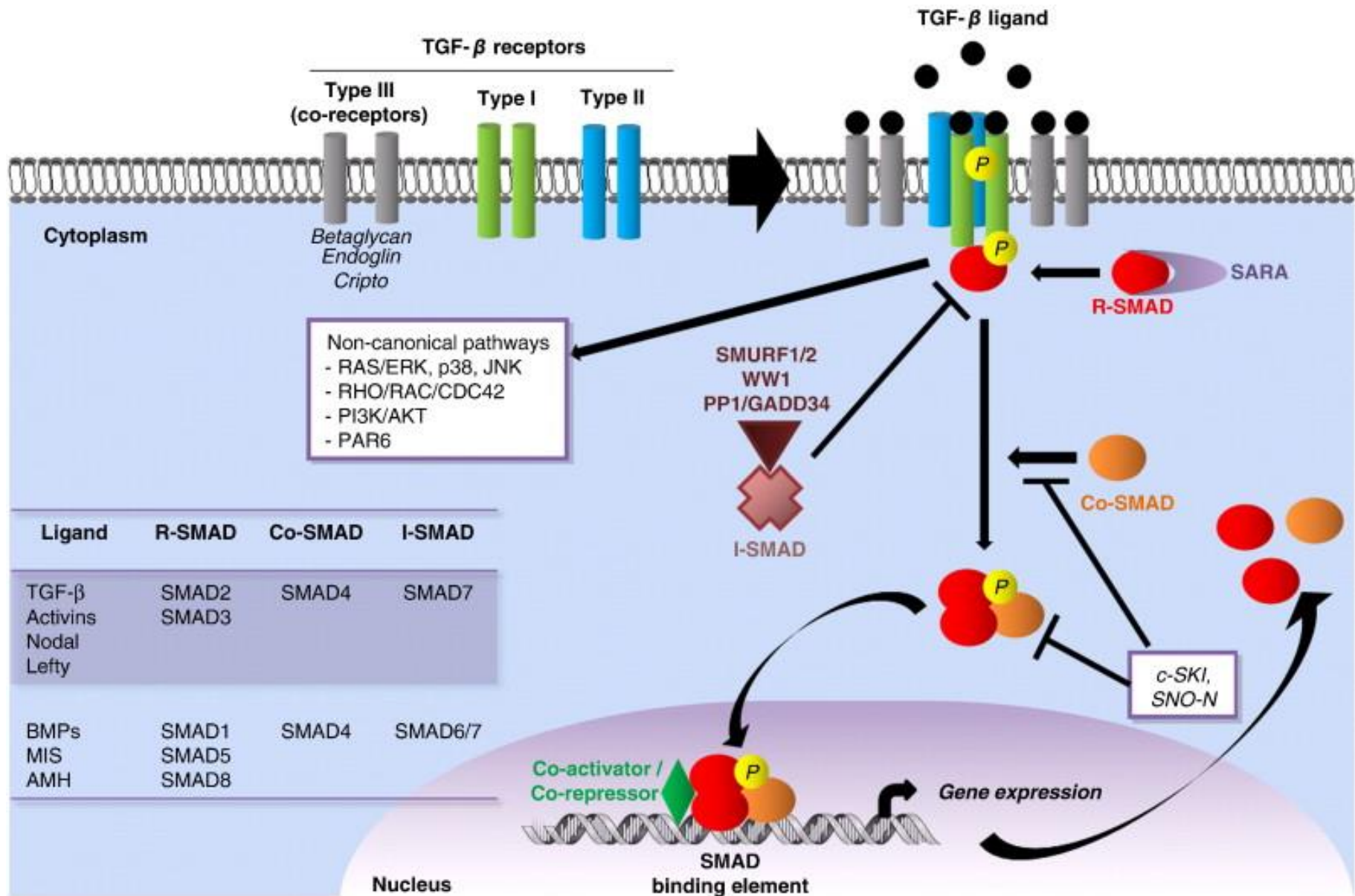


Model of TSP1 interactions with the latent TGF- β complex that mediate activation





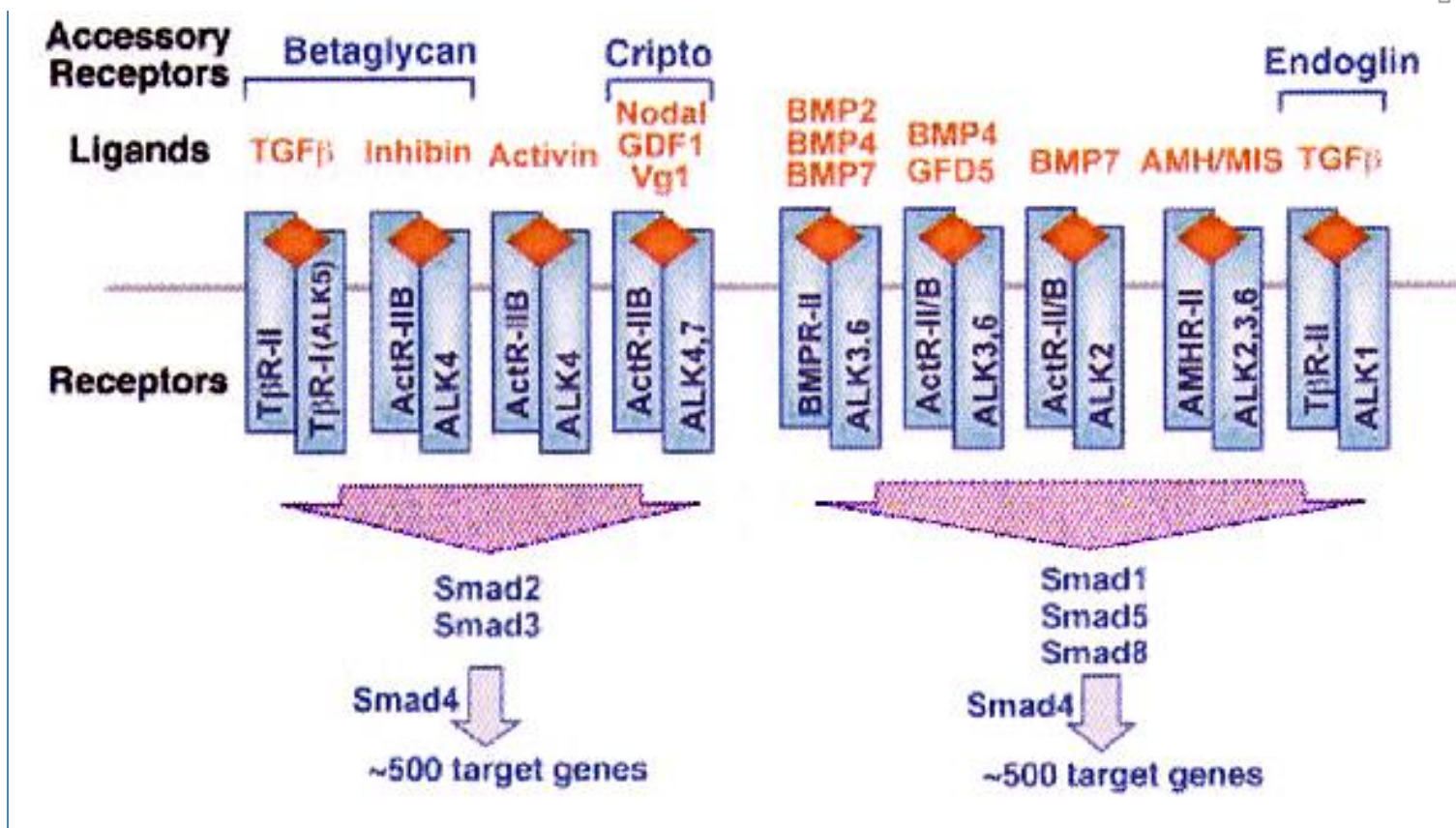




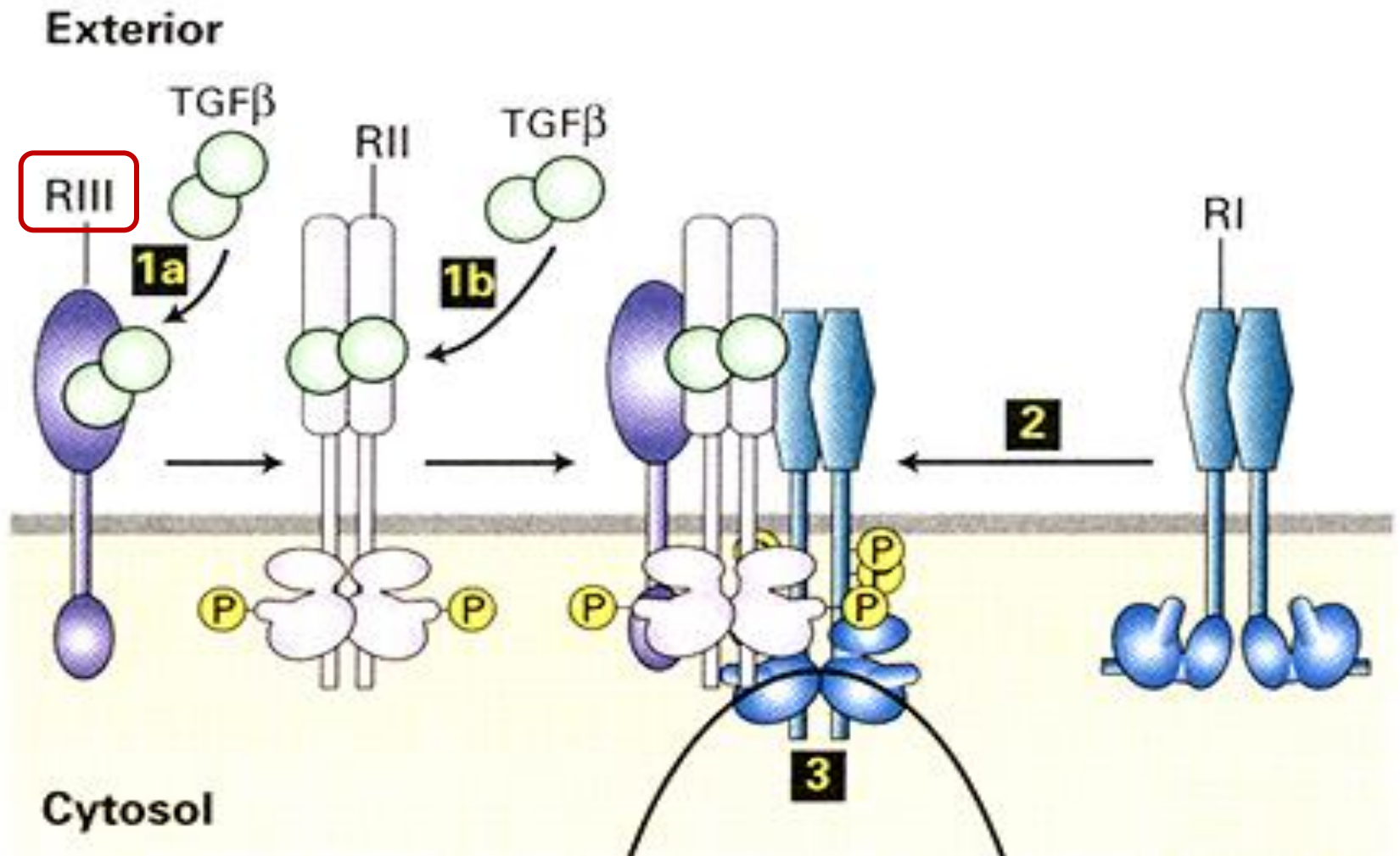
Πίνακας 13.1. Οι αντιστοιχία ανάμεσα στους διάφορους προσδέτες της οικογένειας των TGFβ και του συμπλόκου υποδοχέων για την ενεργοποίηση του μονοπατιού



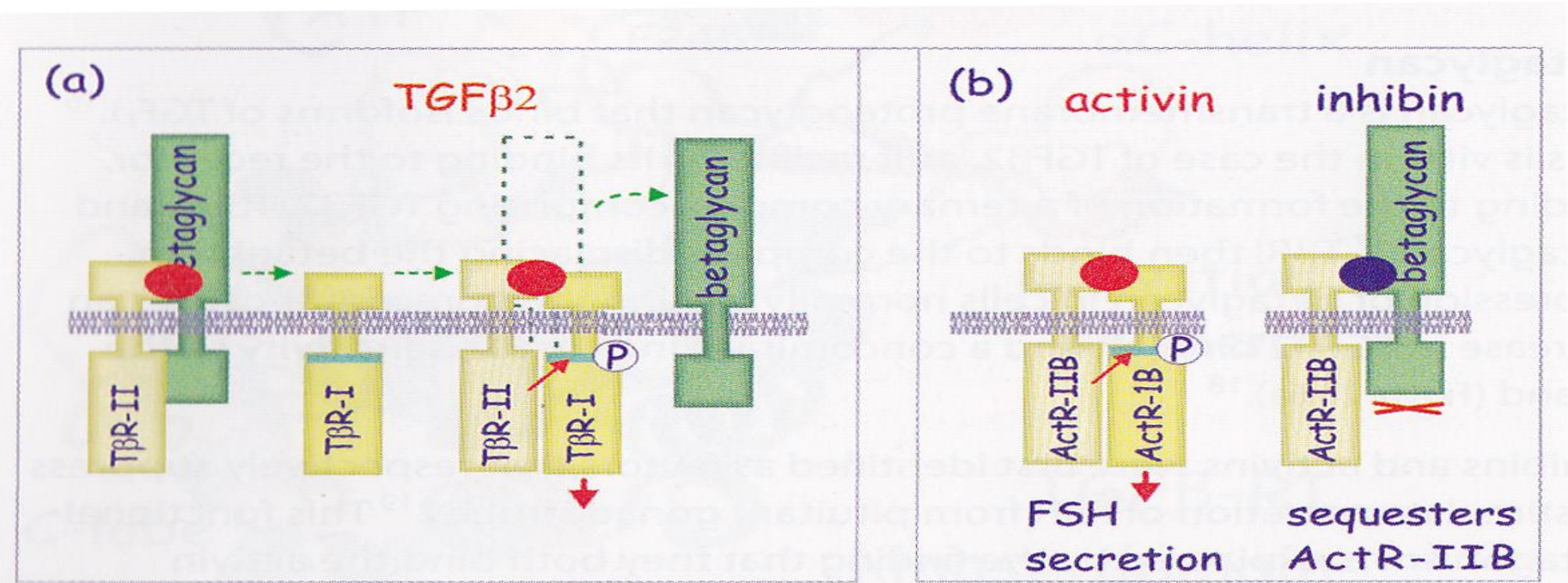
Προσδέτης	Υποδοχέας τύπου I	Υποδοχέας τύπου II	Βοηθητικός Υποδοχέας	Smads
TGFβ	TβR-I (ALK-5)	TβR-II	TβR-III (<u>betaglycan</u>)	Smad2/3
<u>inhibin</u>	ALK-4	<u>ActR-II/B</u>	TβR-III (<u>betaglycan</u>)	Smad2/3
GDF1, Nodal	ALK-4,7	<u>ActR-II/B</u>	<u>Cripto</u>	Smad2/3
TGF-β	ALK-1	TβR-II	<u>endoglin</u>	Smad1/5



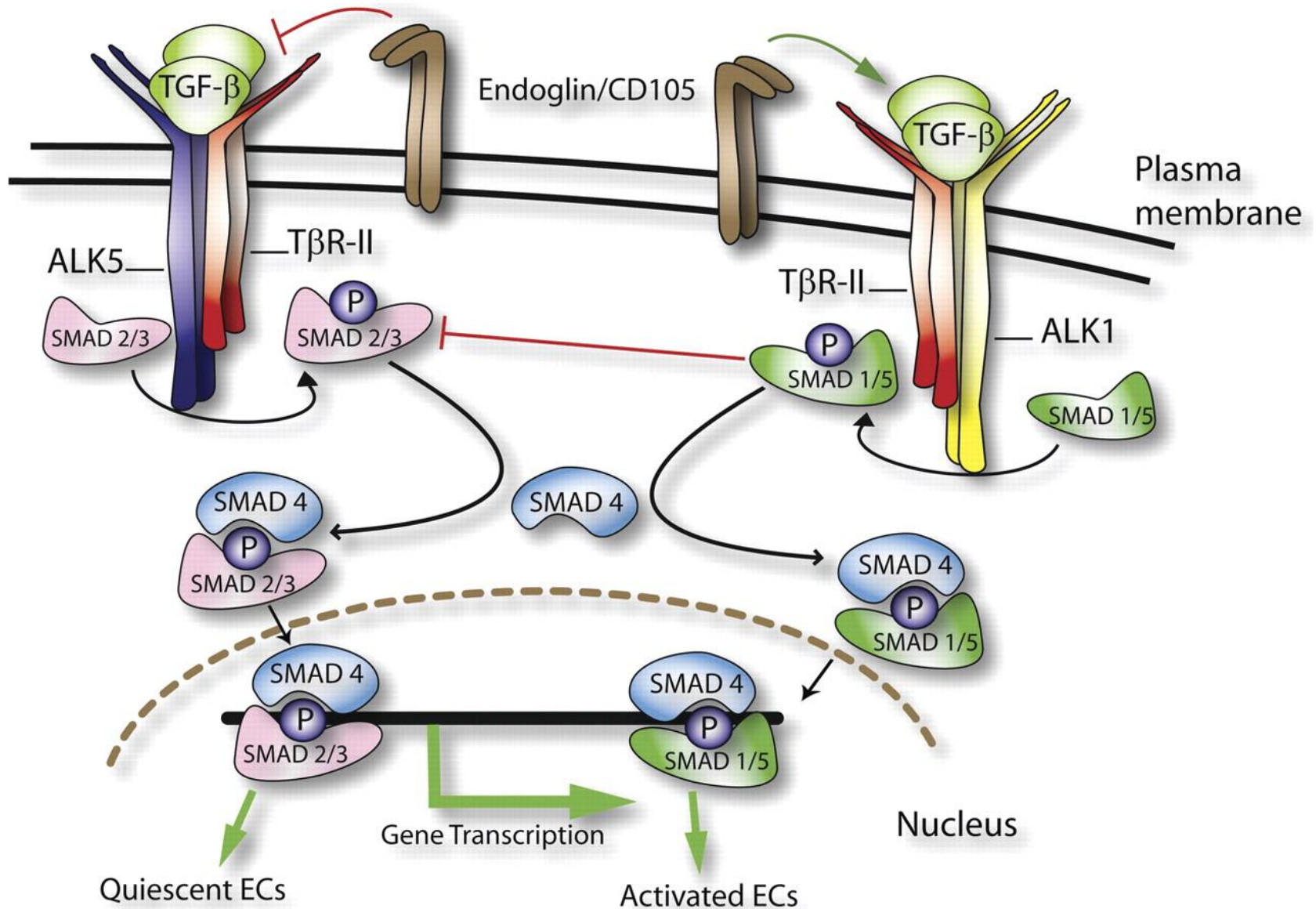
Οι συν-υποδοχείς RIII ρυθμίζουν τη σηματοδότηση TGF-β

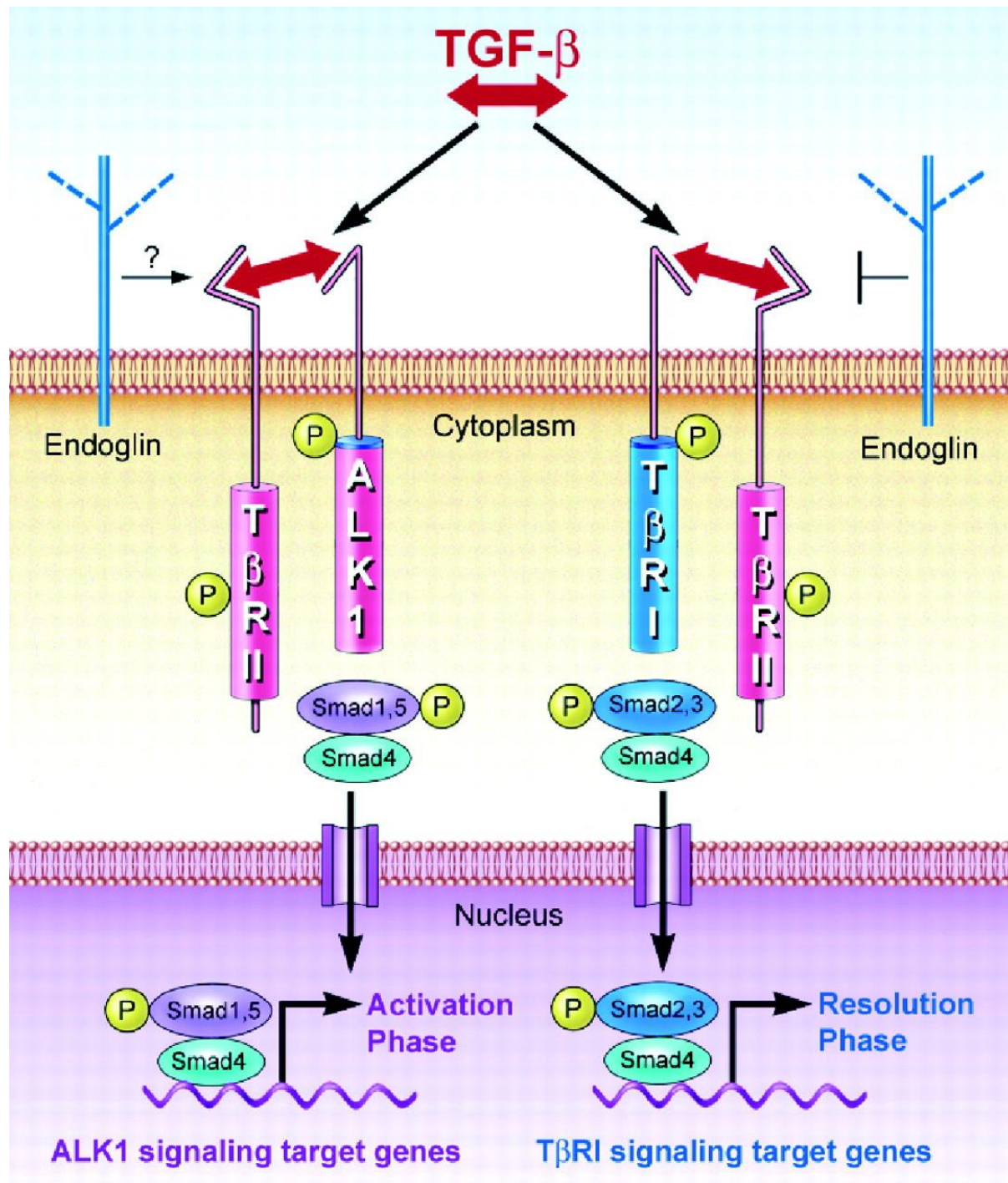


Ο ρόλος του συν-υποδοχέα β1, βηταγλυκάνη στη δράση TGF-β2 και inhibin



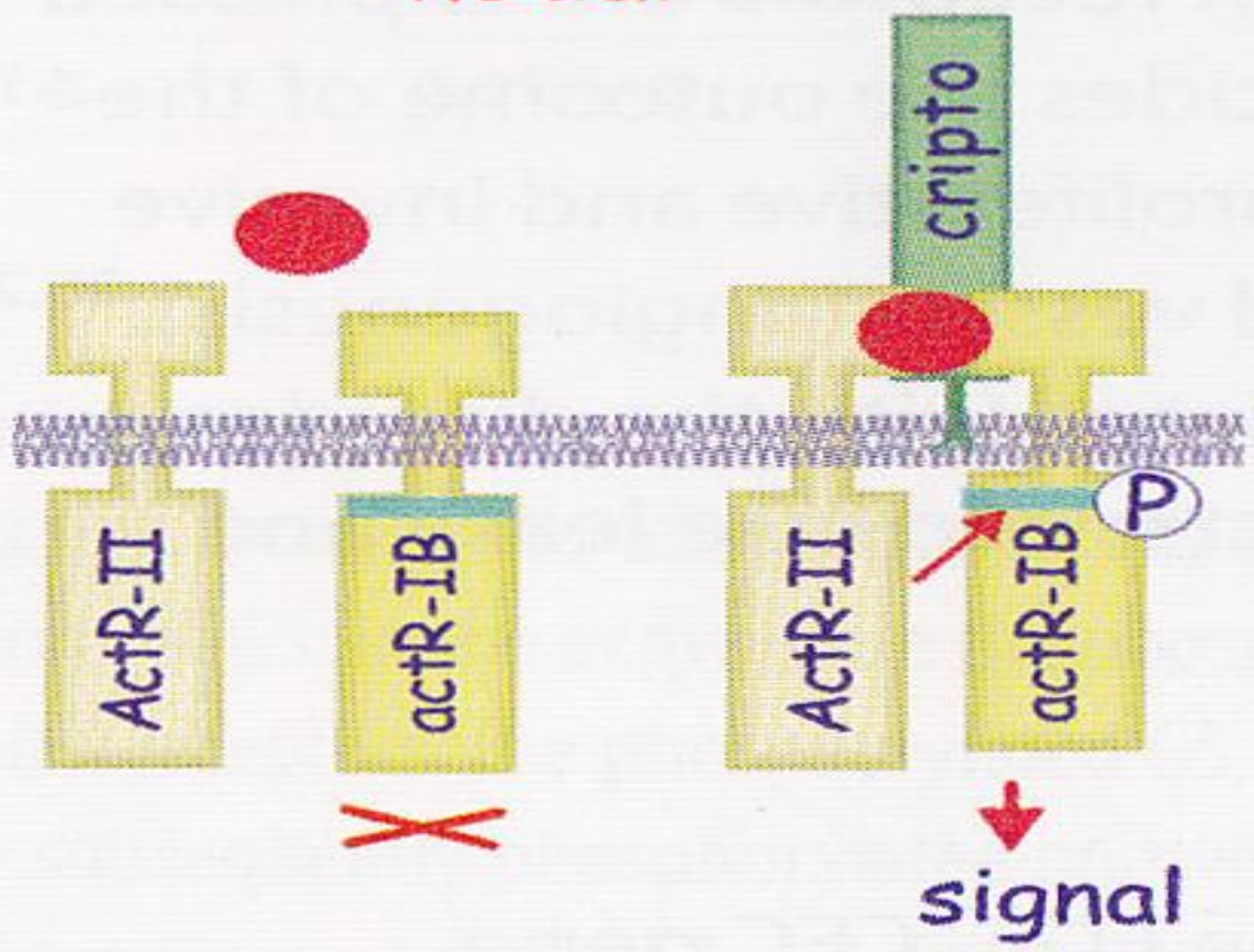
Ο ρόλος του συν-υποδοχέα RIII ενδογλίνης,

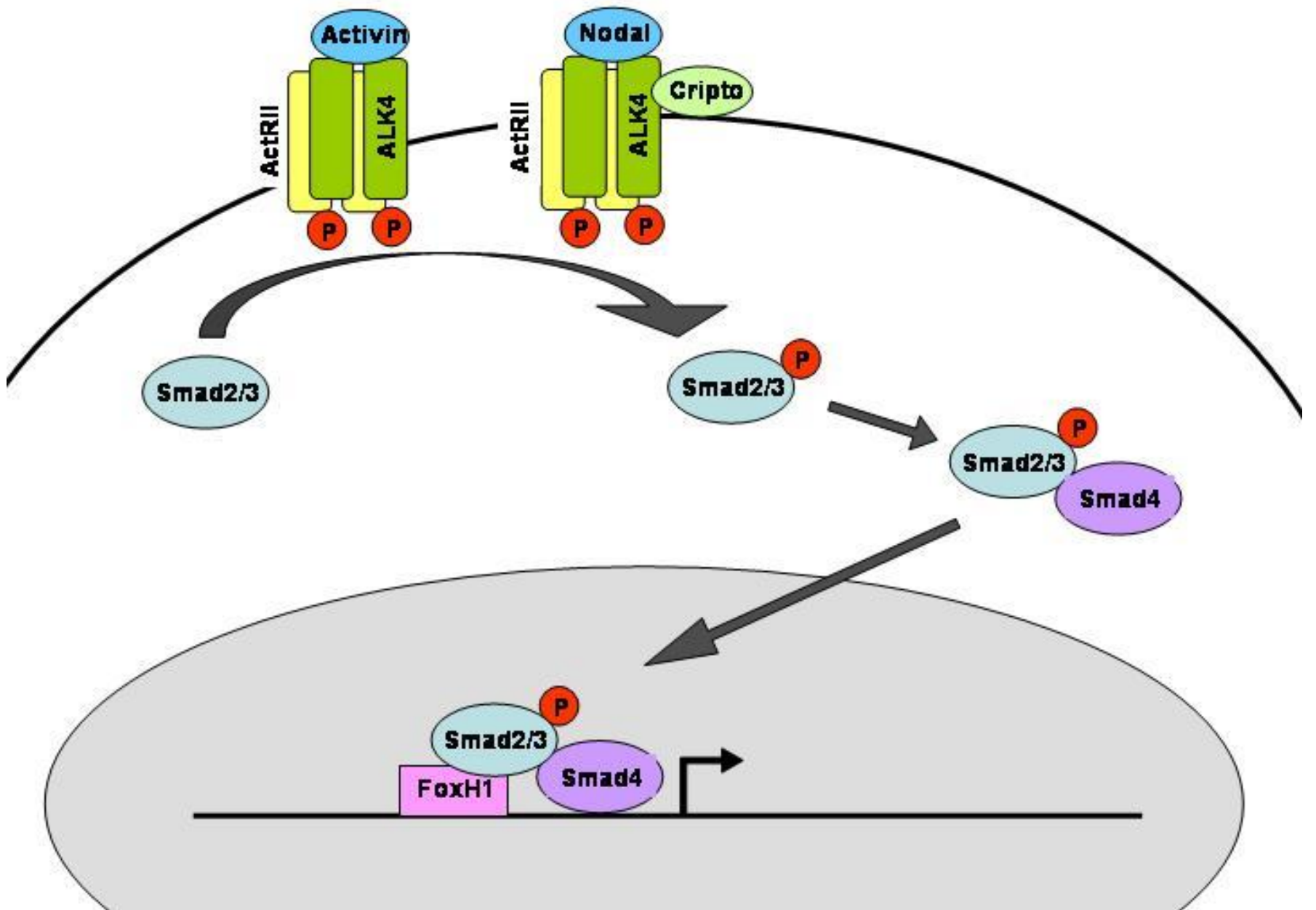


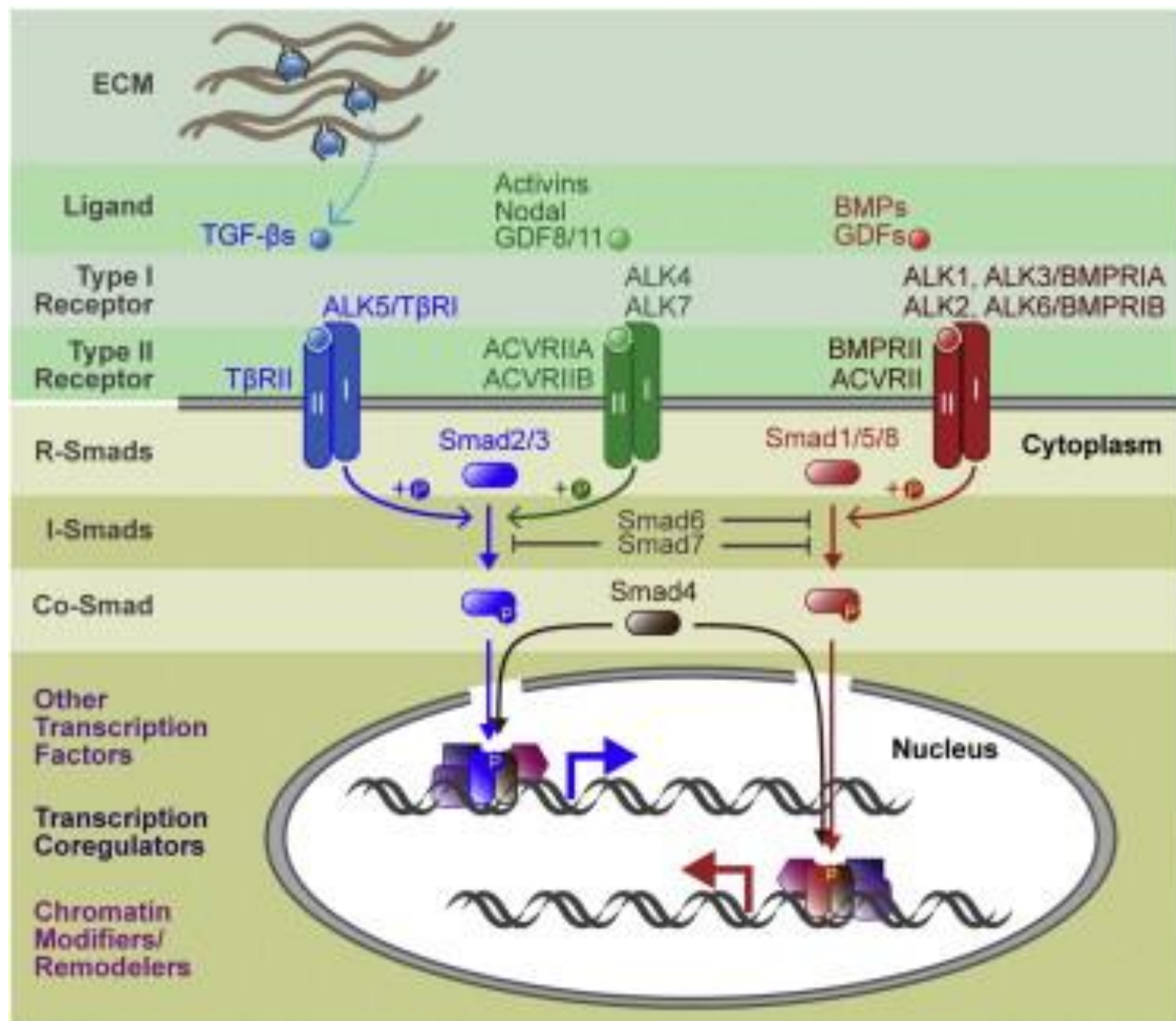


(d)

nodal

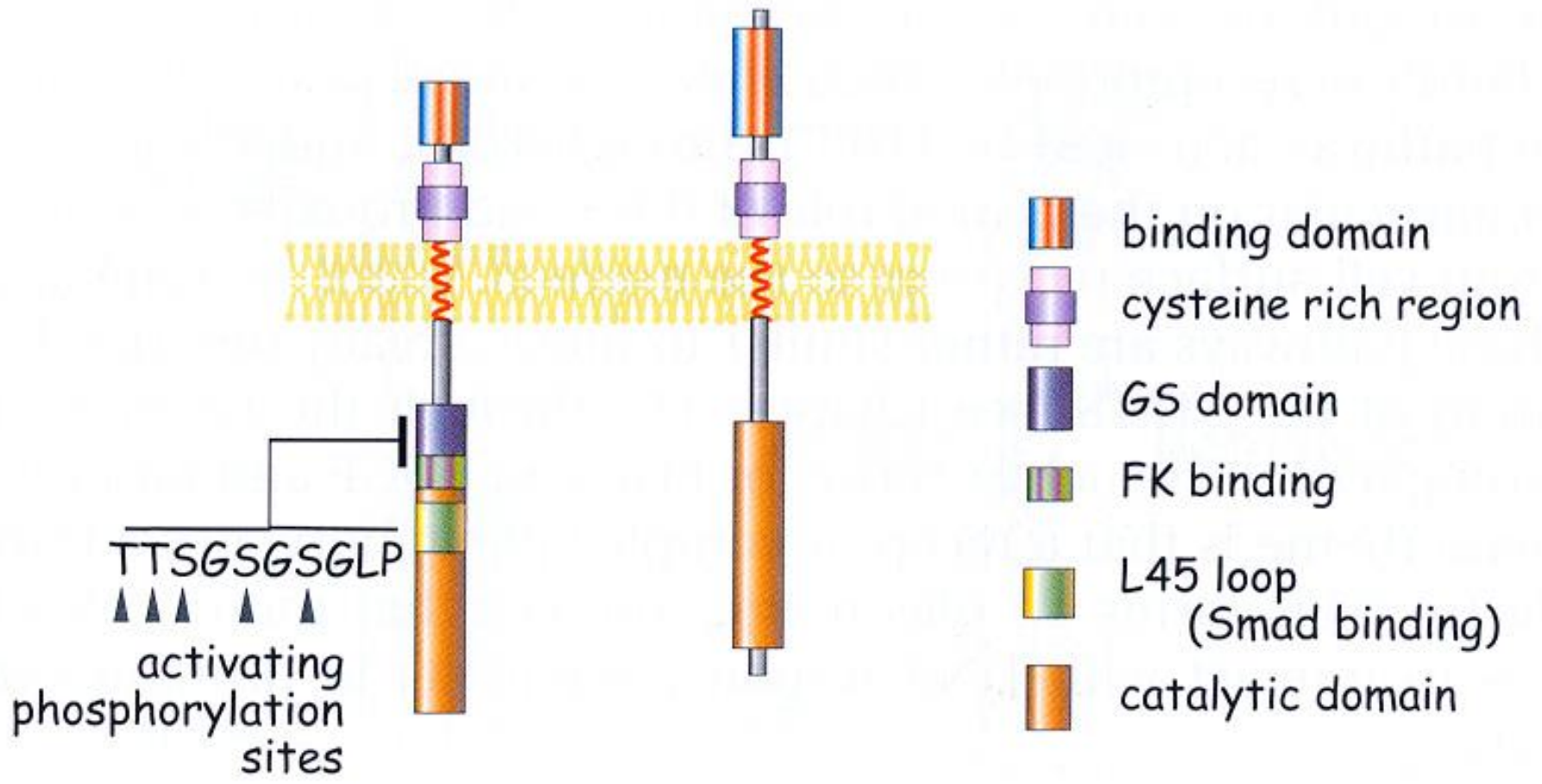


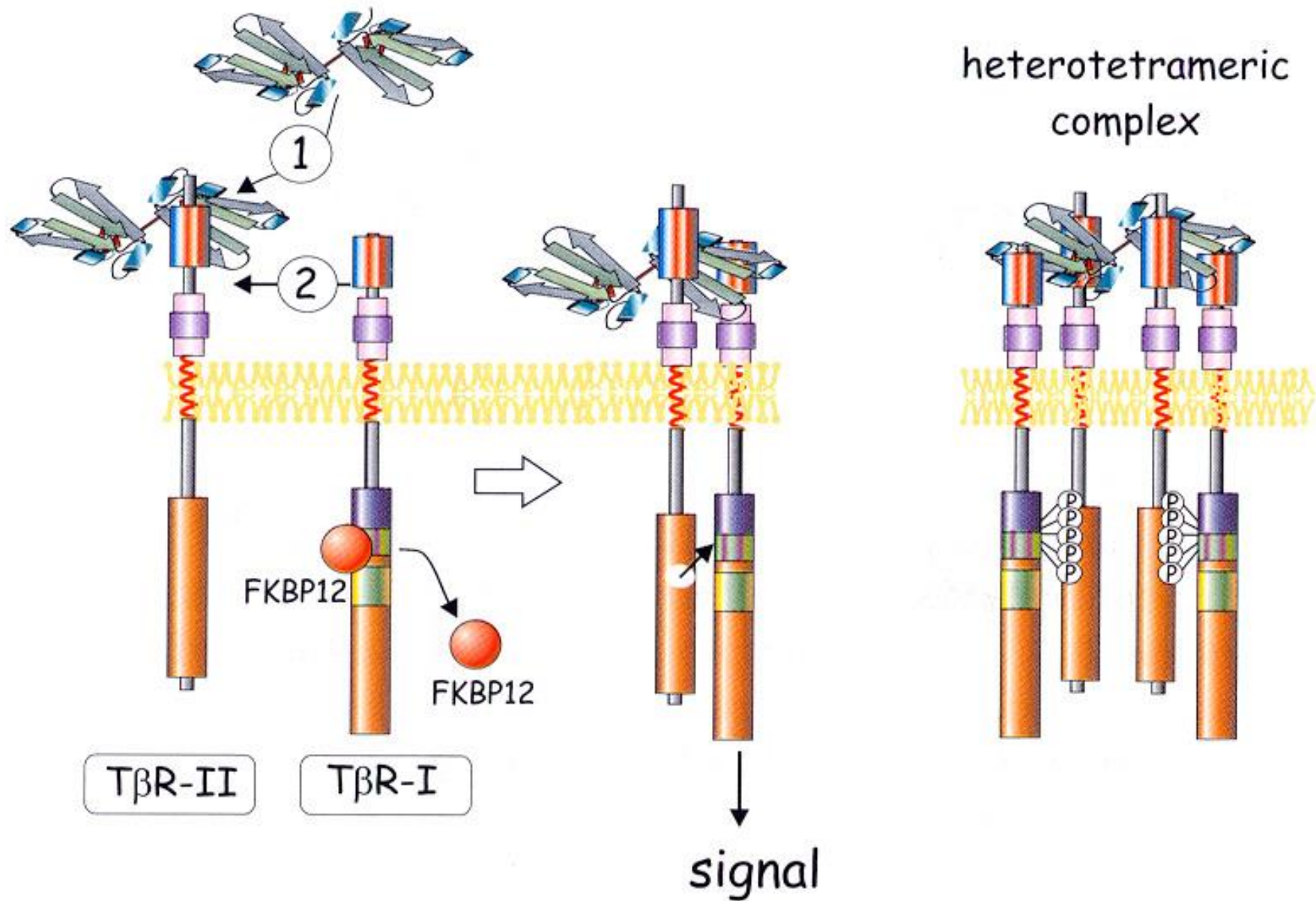


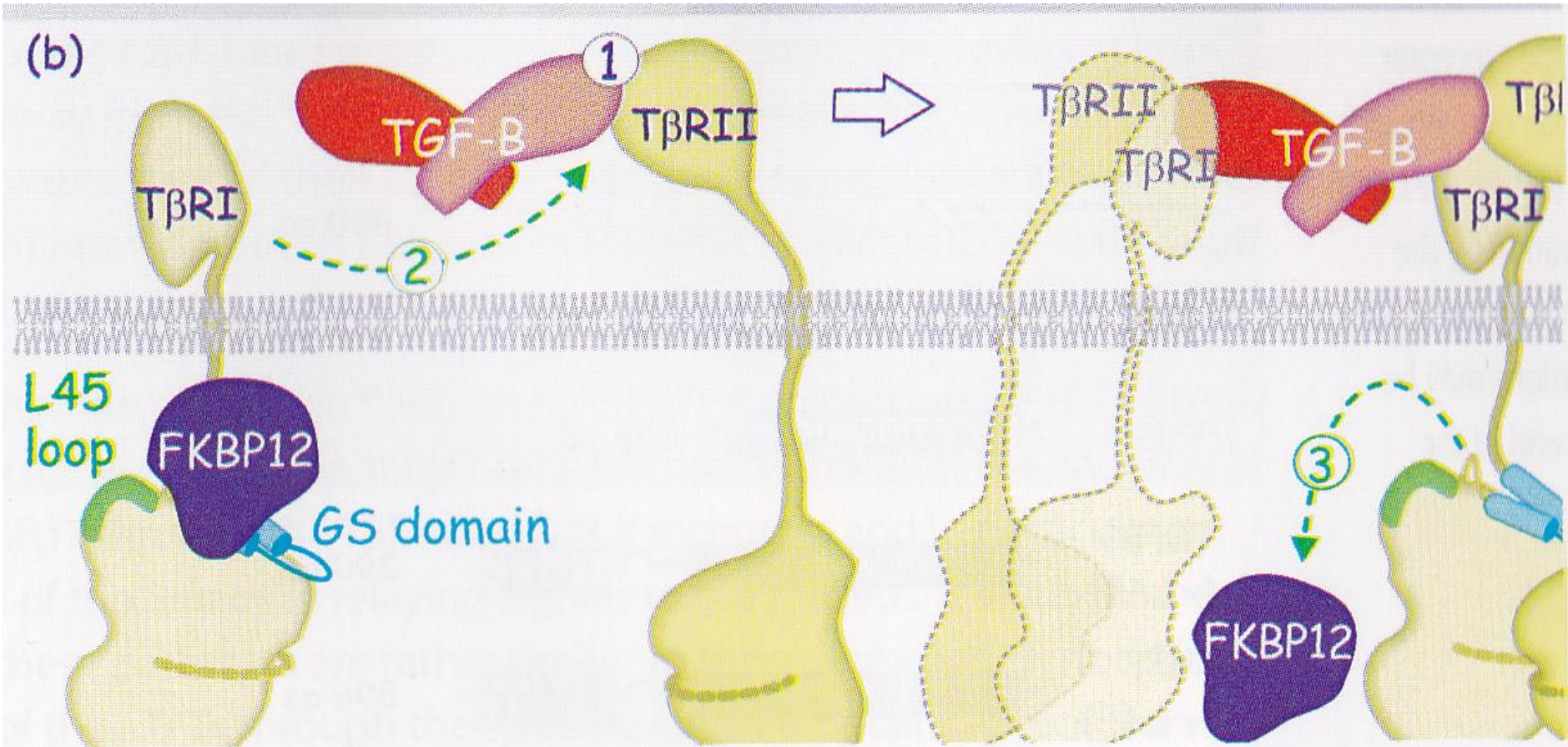


type I

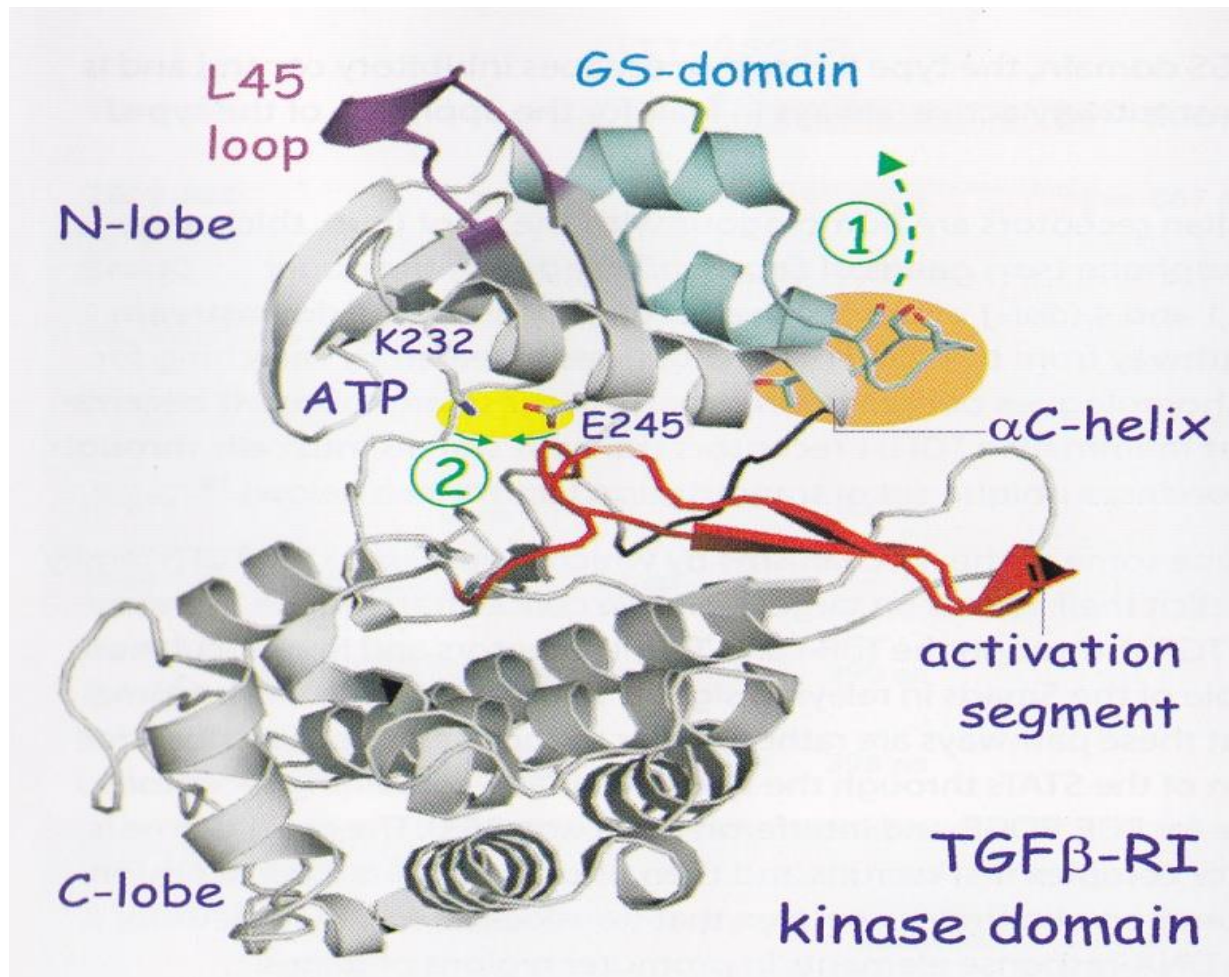
type II



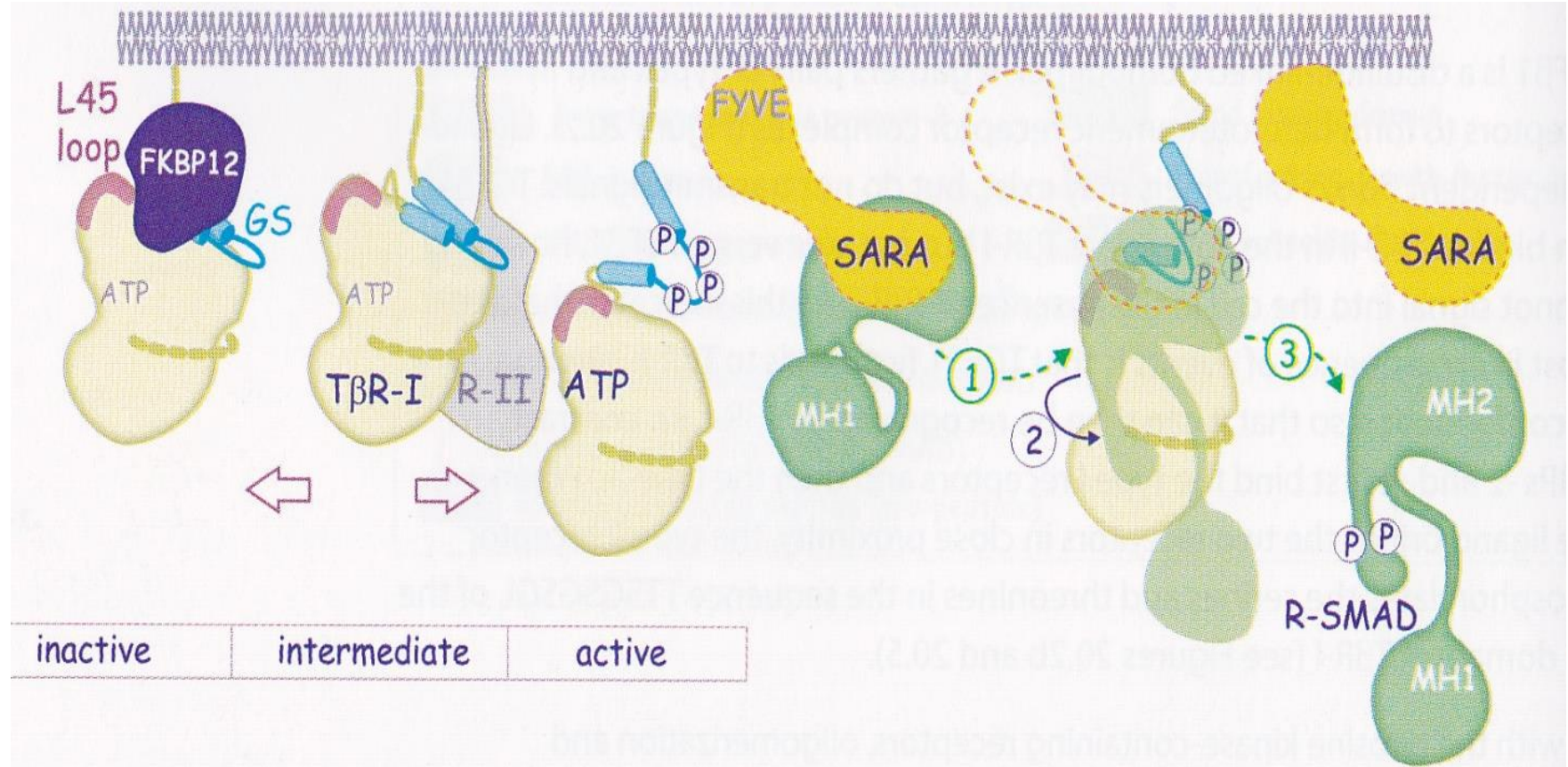




Όπως και με τους υποδοχείς που περιέχουν κινάση τυροσίνης, ο ολιγομερισμός και η φωσφορυλίωση αποτελούν το σήμα για την στρατολόγηση πρωτεϊνών τελεστών. Ωστόσο, οι υποδοχείς κινάσες σερίνης/θρεονίνης χρησιμοποιούν μια κάπως διαφορετική προσέγγιση για τον έλεγχο της ενεργότητας των κινάσων. Εδώ η φωσφορυλίωση αλλάζει την καταλυτική δραστηριότητα απομακρύνοντας τον κατασταλτικό περιορισμό (η GS περιοχή που είναι σφηνωμένη στον N-λοβό) καθώς και αποτρέποντας την σύνδεση του αναστολέα FKBP12



Η δομή του TGFβ υποδοχέα τύπου I φανερώνει μία περιοχή κινάσης. Το **κέντρο ενεργοποίησης (κόκκινο)** έχει τη σωστή διαμόρφωση, αλλά η παρουσία της GS περιοχής (ανοιχτό μπλε), που σφηνώνεται μέσα στον N-λοβό, προκαλεί περιστροφή της αC-έλικας και έτσι απομακρύνει το K232 (Lys) από το E245 (Glu). Αυτό εμποδίζει την σωστή τοποθέτηση του ATP στη σχισμή. Το κατάλοιπο θρεονίνης και τα τρία κατάλοιπα σερίνης που φωσφορυλιώνονται στην GS περιοχή, απεικονίζονται ως **μπαστούνακια στην πορτοκαλί έλλειψη**. Για να επιτευχθεί καταλυτική δραστηριότητα η GS περιοχή αποκολλάται μερικώς (1), αφήνοντας έτσι τα K232 και E245 να πλησιάσουν (2), δίνοντας την δυνατότητα στο ATP να τοποθετηθεί σωστά. Η L45 θηλιά, η οποία αλληλεπιδρά με την L3 θηλιά των Smad πρωτεϊνών, είναι μώβ.

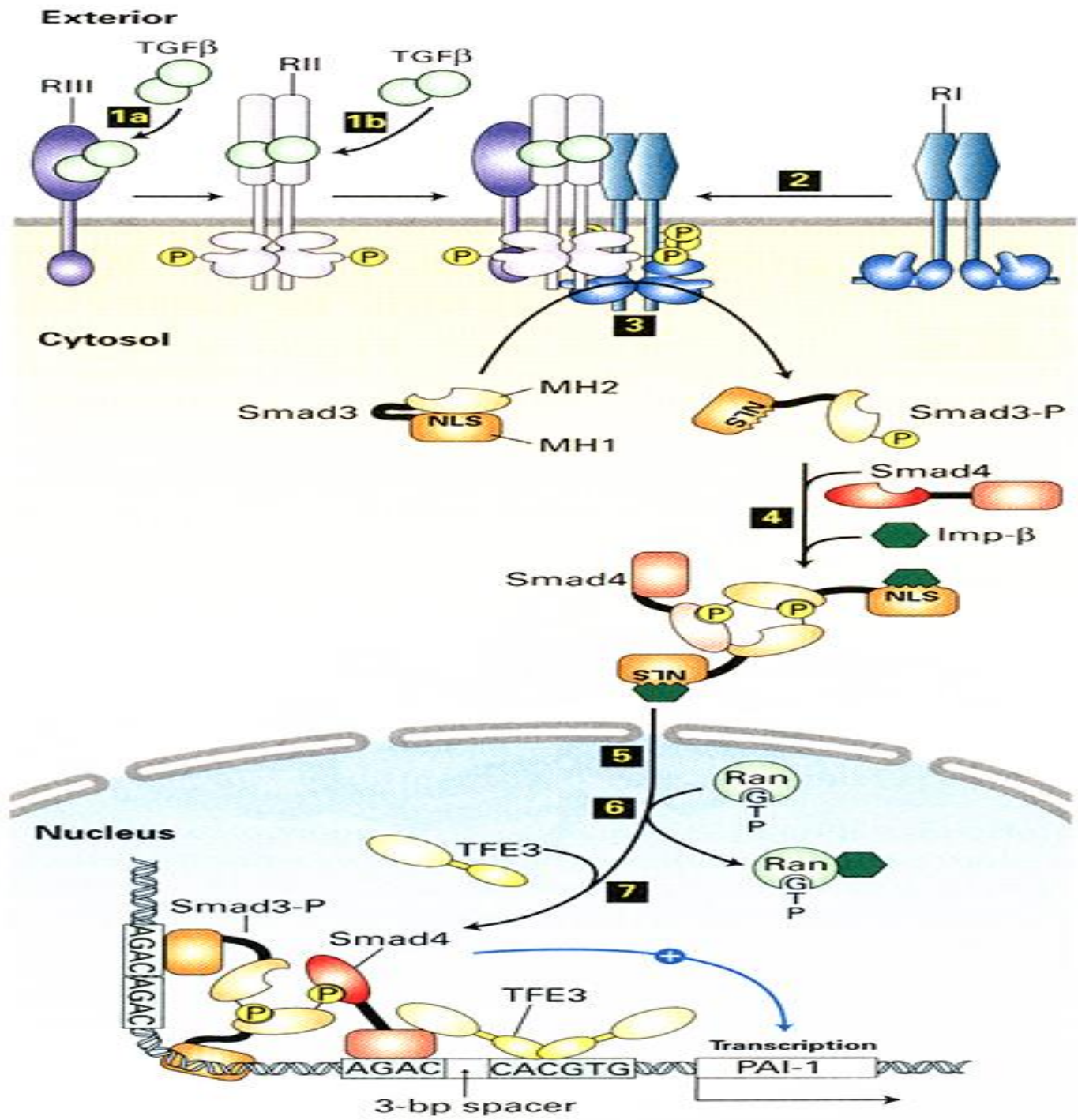


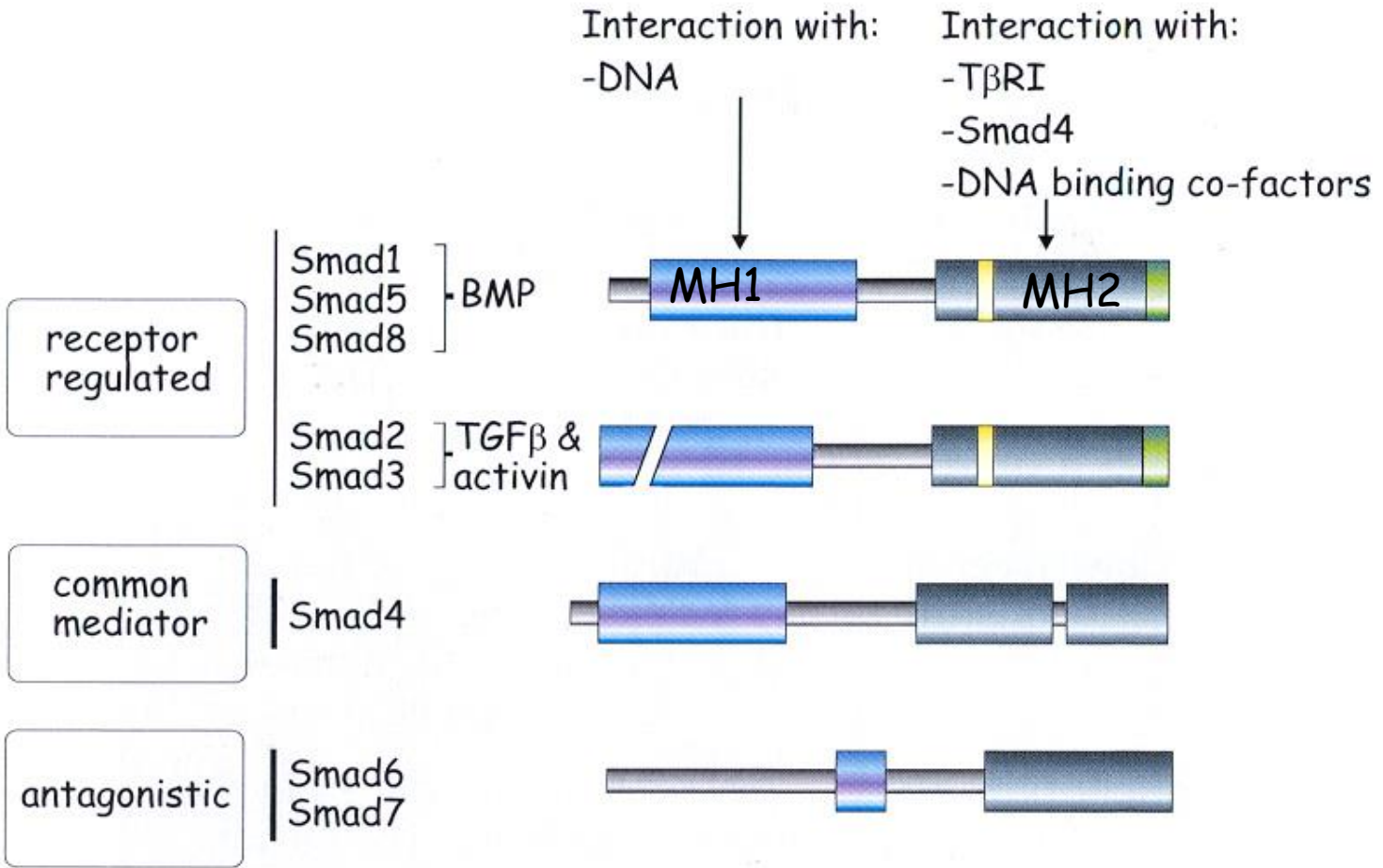
Ο TGFβ υποδοχέας τύπου I υπάρχει σε τρεις διαφορετικές καταστάσεις.





Ανενεργός (inactive): έχει την περιοχή GS σφηνωμένη στο N λοβό (βοηθούμενη να παραμείνει στη θέση της από την FKBP12)

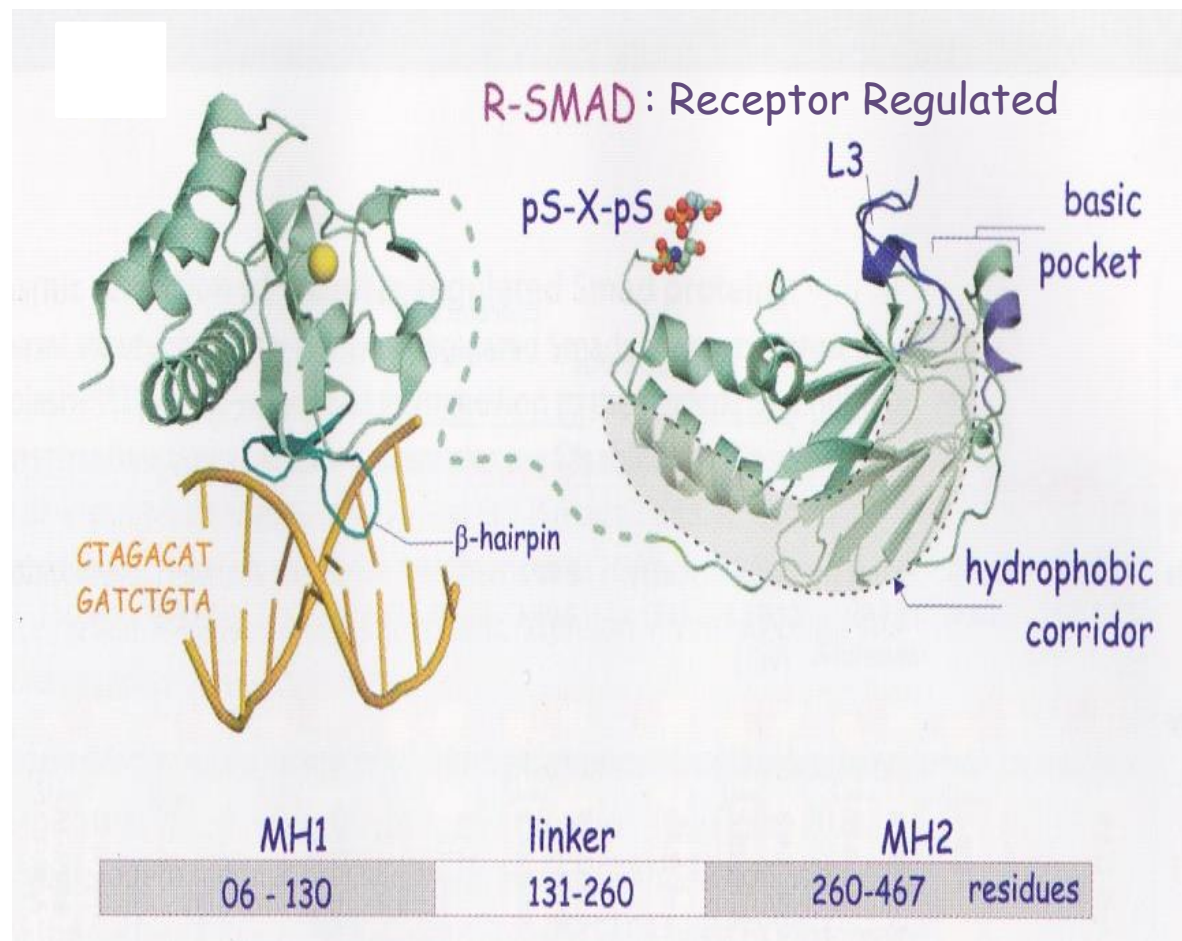
Σε ενδιάμεση κατάσταση (intermediate): επιτρέπεται η ταλάντωση μεταξύ της προσκολλημένης και εν μέρει αποκολλημένης θέσης της GS

Ενεργός (active): στην κατάσταση αυτή η φωσφορυλιωμένη GS περιοχή δεν μπορεί να σφηνωθεί στον N λοβό. Η φωσφορυλίωση επάγεται από την στενή γειτνίαση των υποδοχέων τύπου I και τύπου II. Η φωσφορυλιωμένη GS περιοχή, μαζί με την L45 θηλιά, σχηματίζει την θέση πρόσδεσης των Smad πρωτεϊνών ρυθμιζόμενων από υποδοχείς (R-Smad) (1), οι οποίες στη συνέχεια φωσφορυλιώνονται σε δύο σερίνες στο C-άκρο τους (2). Η SARA διευκολύνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των R-Smads και του υποδοχέα τύπου I. Μόλις φωσφορυλιωθούν, οι R-Smads πρωτεΐνες αποκολλώνται από τον υποδοχέα (3).



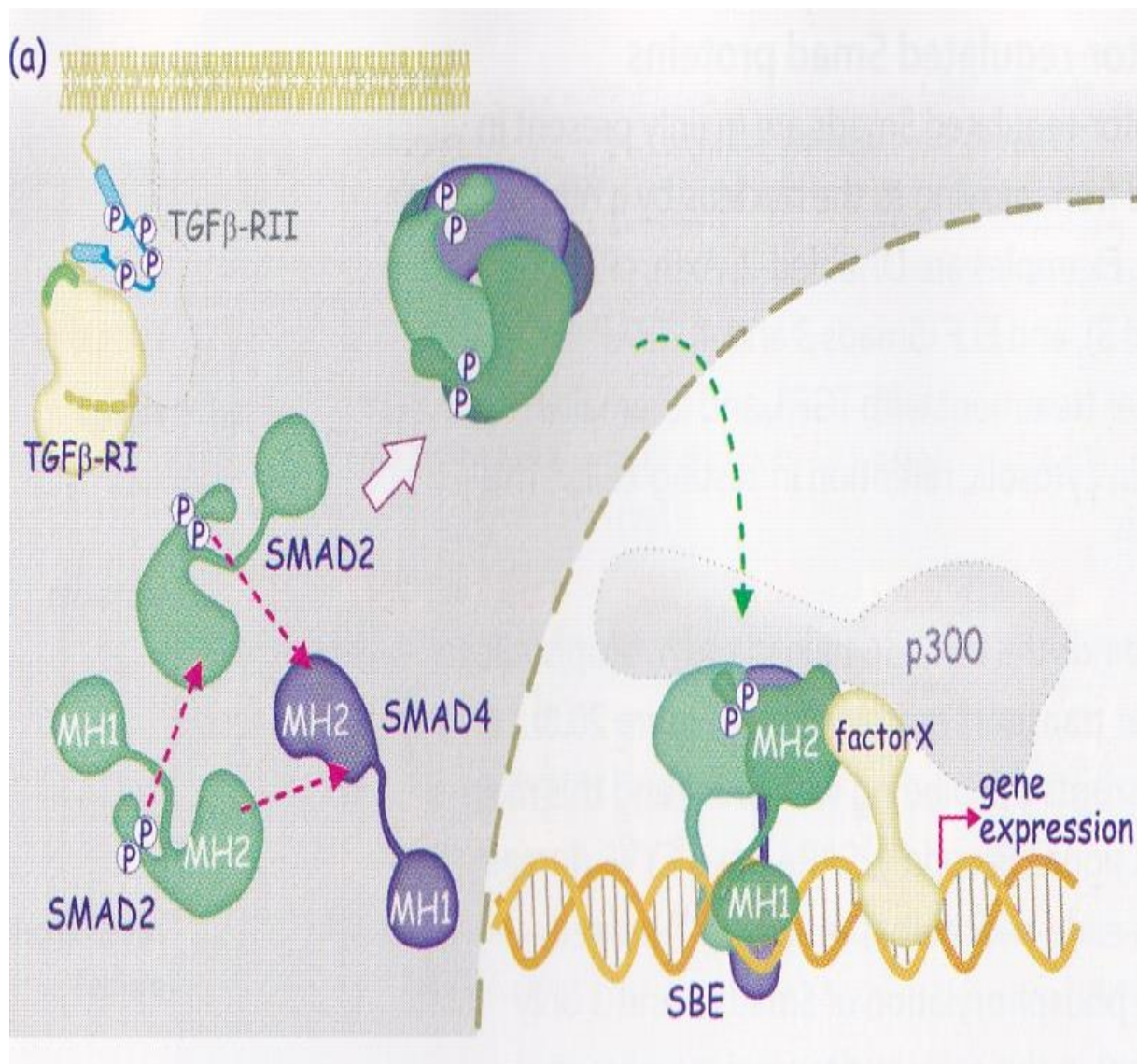


 MH1 domain  SxS phosphorylation site
 MH2 domain // alternative splice insert
 L3 loop

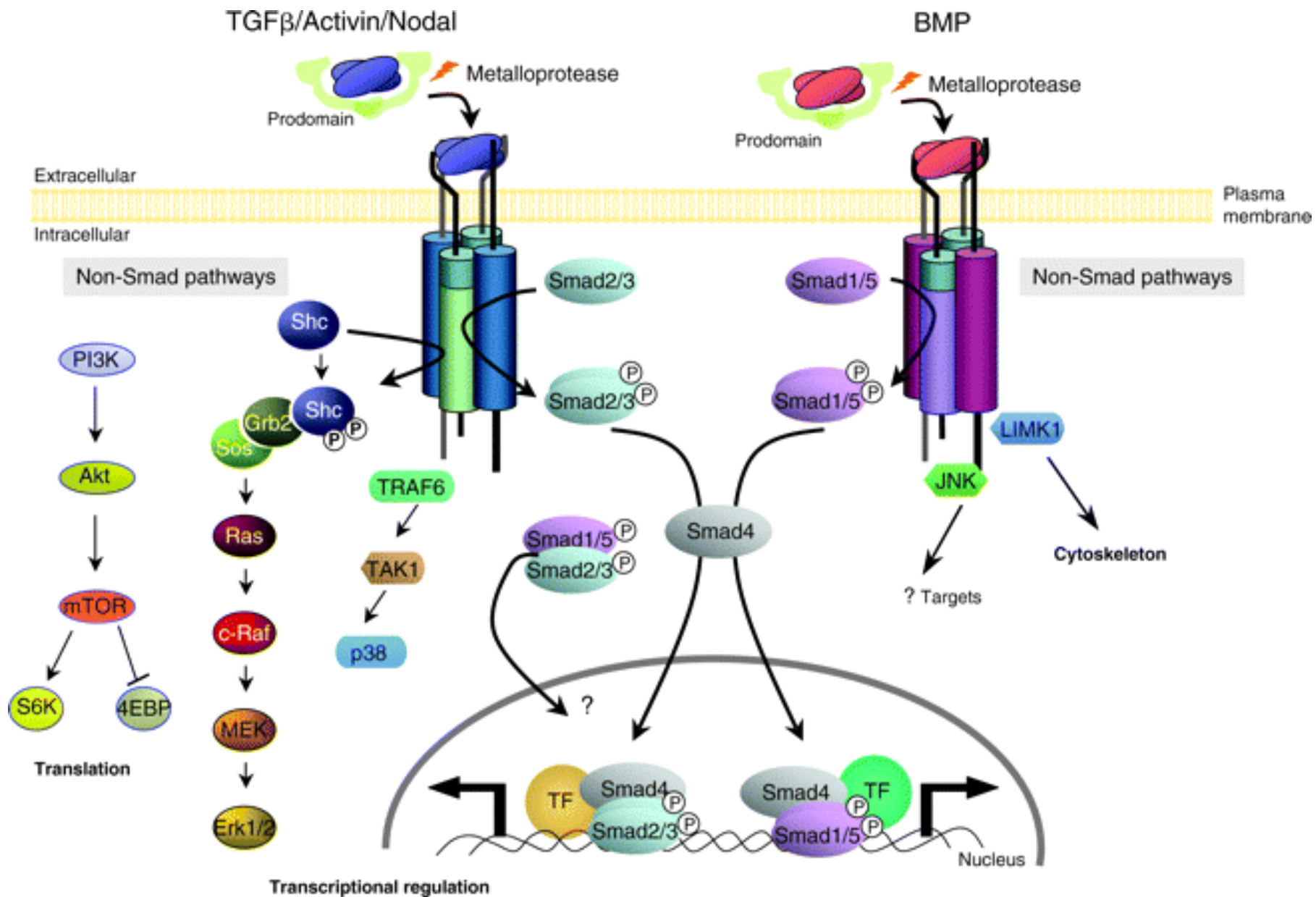


Οι Smad πρωτεΐνες που ρυθμίζονται από υποδοχείς έχουν τρία διακριτά τμήματα : μία συντηρημένη MH1 δομική περιοχή, μία πιο αποκλίνουσα συνδετική περιοχή και μια υψηλά συντηρημένη MH2 δομική περιοχή. Η MH1 σταθεροποιείται από ιόντα Zn^{2+} (κίτρινα σφαιρίδια) και εμπεριέχει μία β φουρκέτα που συνδέεται στο Smad- συνδετικό στοιχείο (SBE).

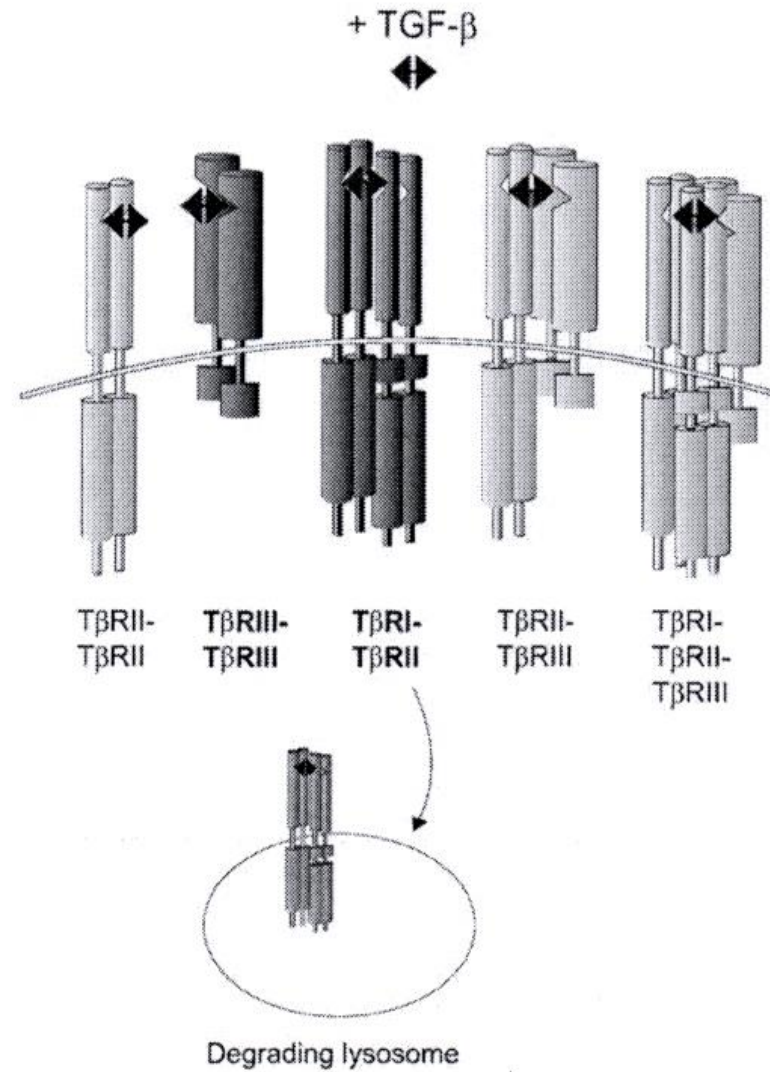
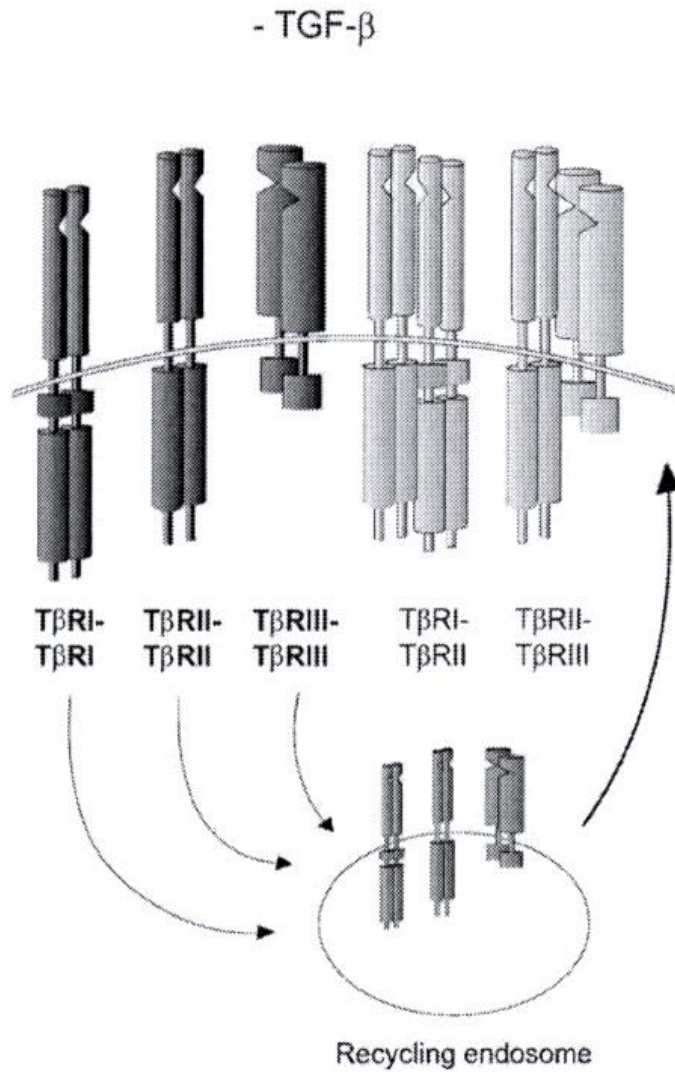
Η MH2 δομική περιοχή διαθέτει ένα C-τελικό SxS μοτίβο, το οποίο φωσφορυλιώνεται από τον υποδοχέα τύπου I. Διαθέτει ακόμα και μια L3 θηλιά και μια βασική θήκη, οι οποίες αλληλεπιδρούν με την L45 και την φωσφορυλιωμένη GS περιοχή του υποδοχέα. Εκθέτει έναν υδρόφοβο διάδρομο, ο οποίος είναι η θέση πρόσδεσης για πολλές πρωτεΐνες, εκ των οποίων και της SARA. Επιπλέον, αλληλεπιδρά με ένα μεγάλο αριθμό και άλλων συστατικών περιλαμβάνοντας: τον TβR-1, πρωτεΐνες πυρηνικών πόρων, συνενεργοποιητές και καταστολείς και συμπαραγοντες που συνδέονται στο DNA. Εμπλέκεται στον ολιγομερισμό των Smad .



Κατά τη φωσφορυλίωση του καρβοξυτελικού μοτίβου SxS, οι πρωτεΐνες Smad που ρυθμίζονται από υποδοχείς σχηματίζουν σύμπλοκα μεταξύ τους και έπειτα με τη Smad 4. Οι φωσφοσερίνες προσδέονται στη βασική θήκη της δομικής περιοχής MH2. Τα τριμερή εισέρχονται στον πυρήνα ώστε να προσδεθούν στο DNA στο SBE. Τα σύμπλοκα επίσης δεσμεύουν άλλες πρωτεΐνες που δεσμεύονται σε DNA και μεταγραφικούς συμπαραγόντες (όπως για παράδειγμα τον p300).



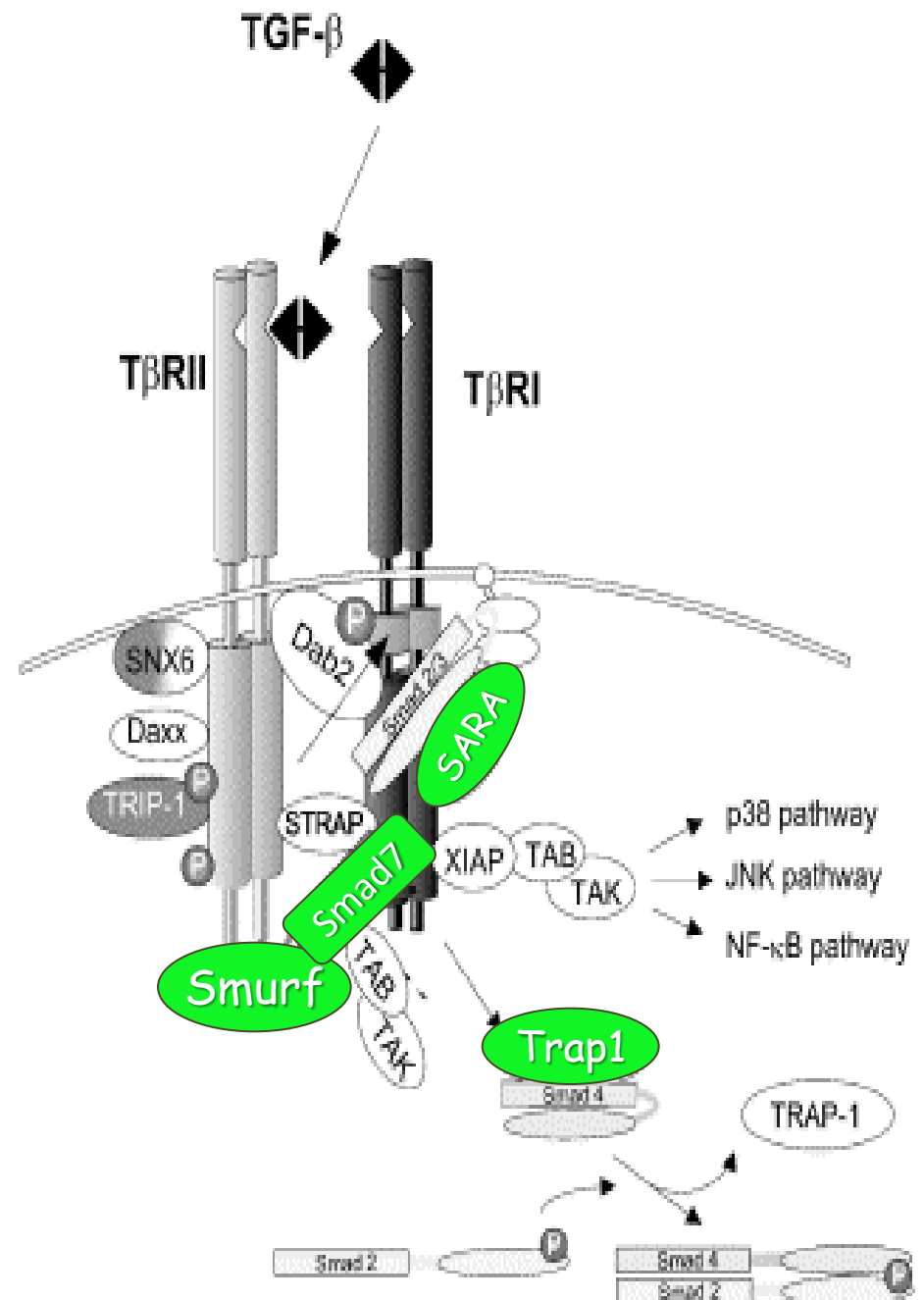
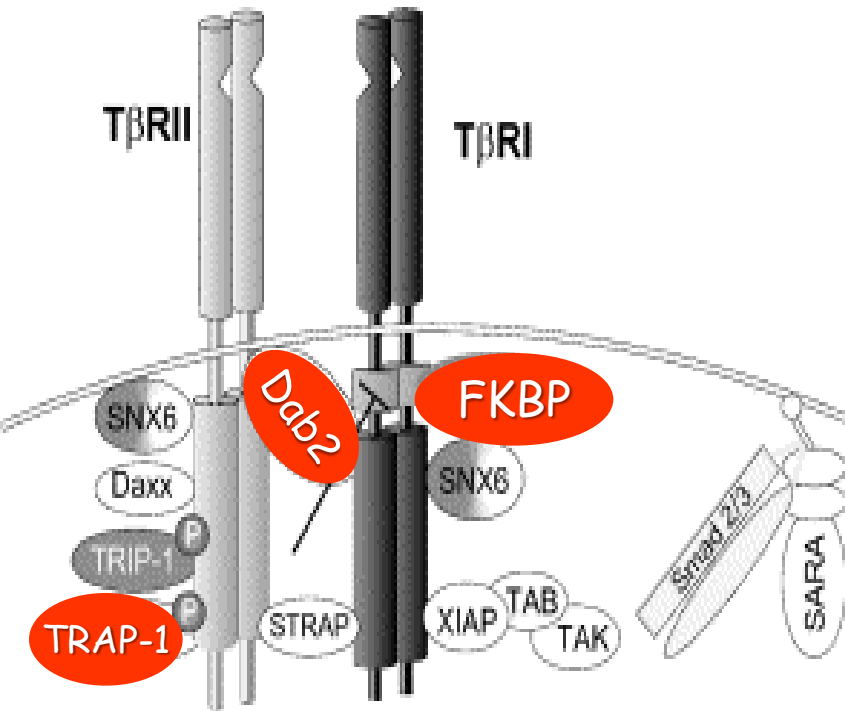
1. Ρύθμιση μέσω ανακύκλωσης

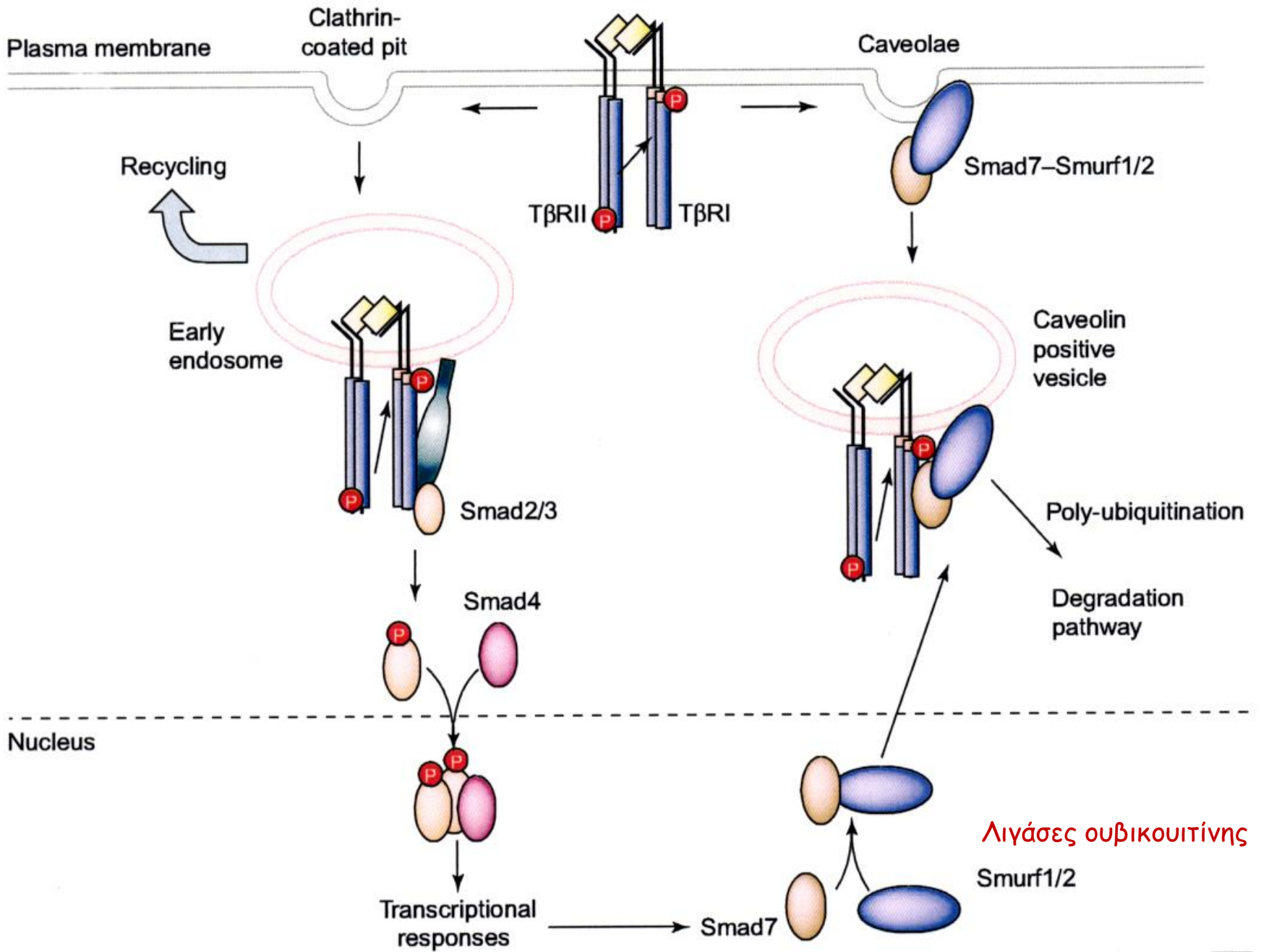


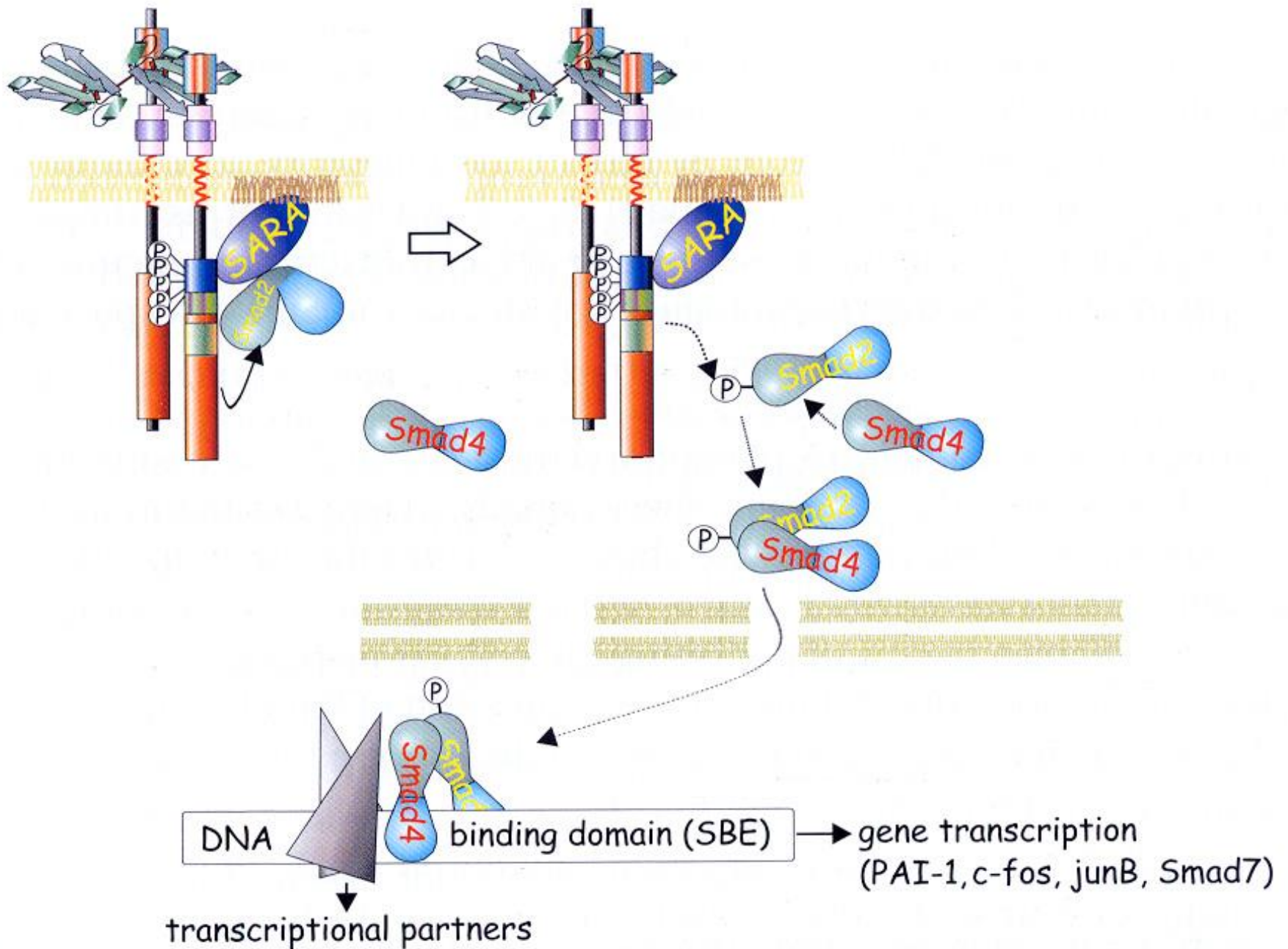
inactive receptor complex

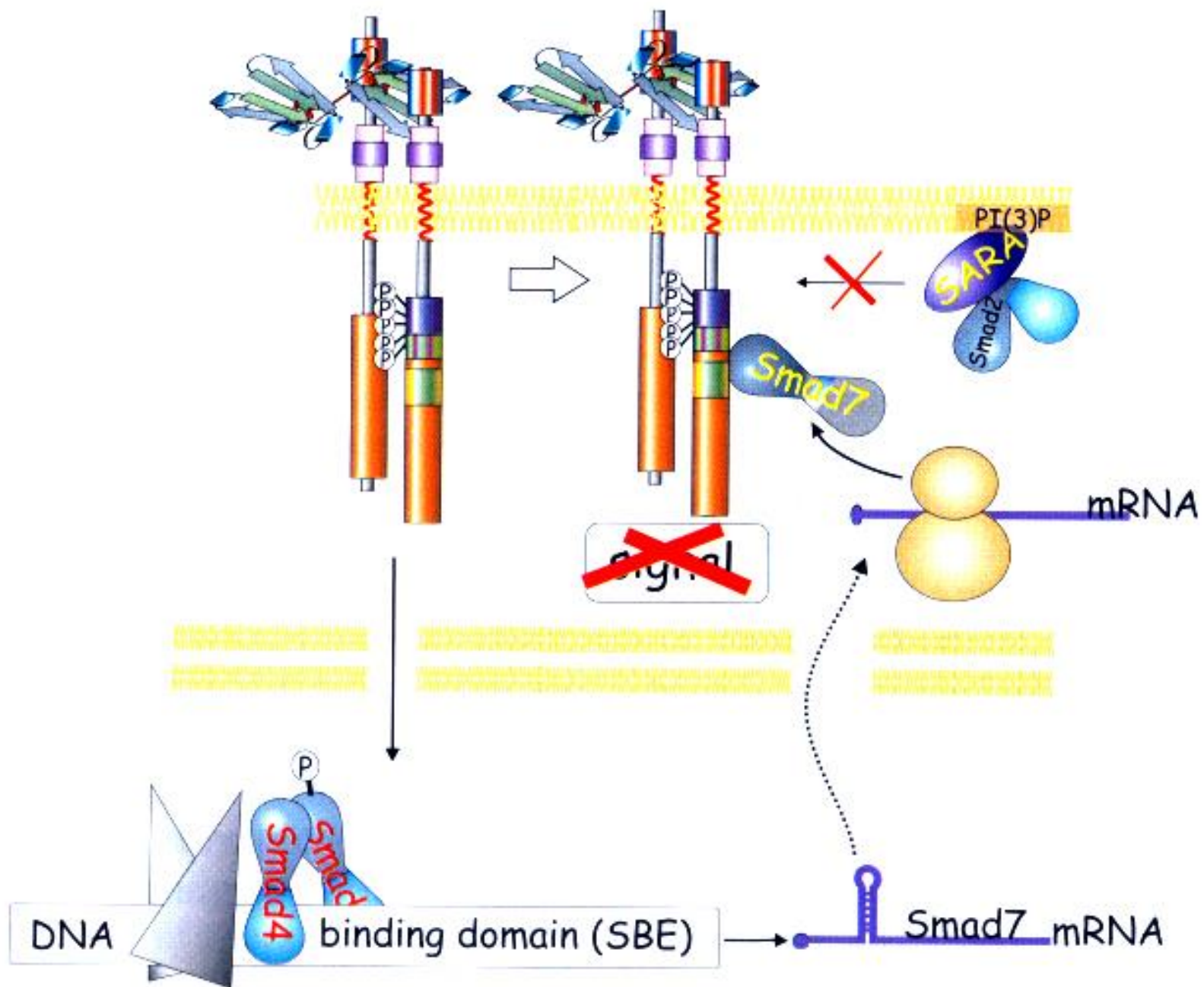
active receptor complex

2. Ρύθμιση μέσω πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν



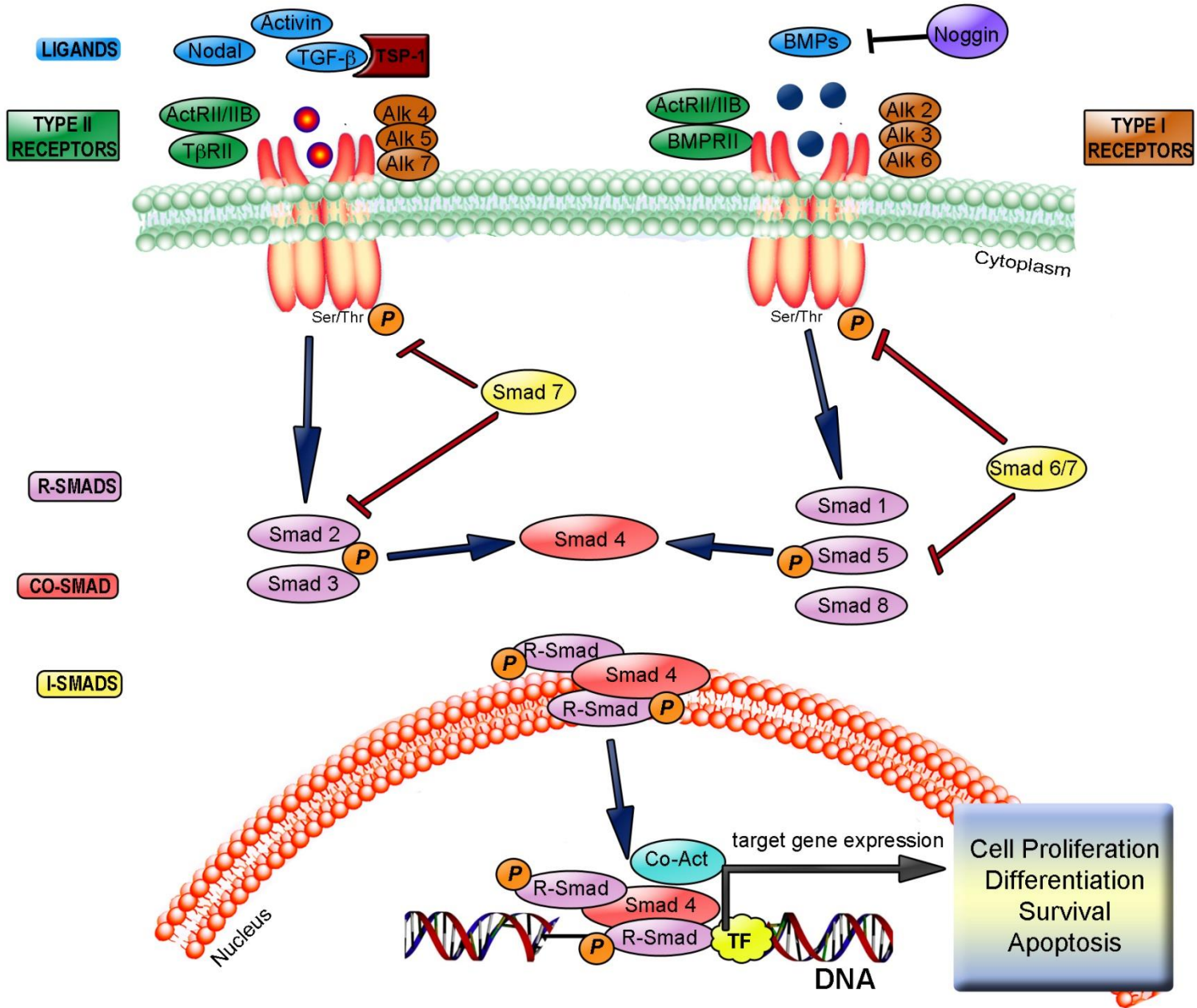


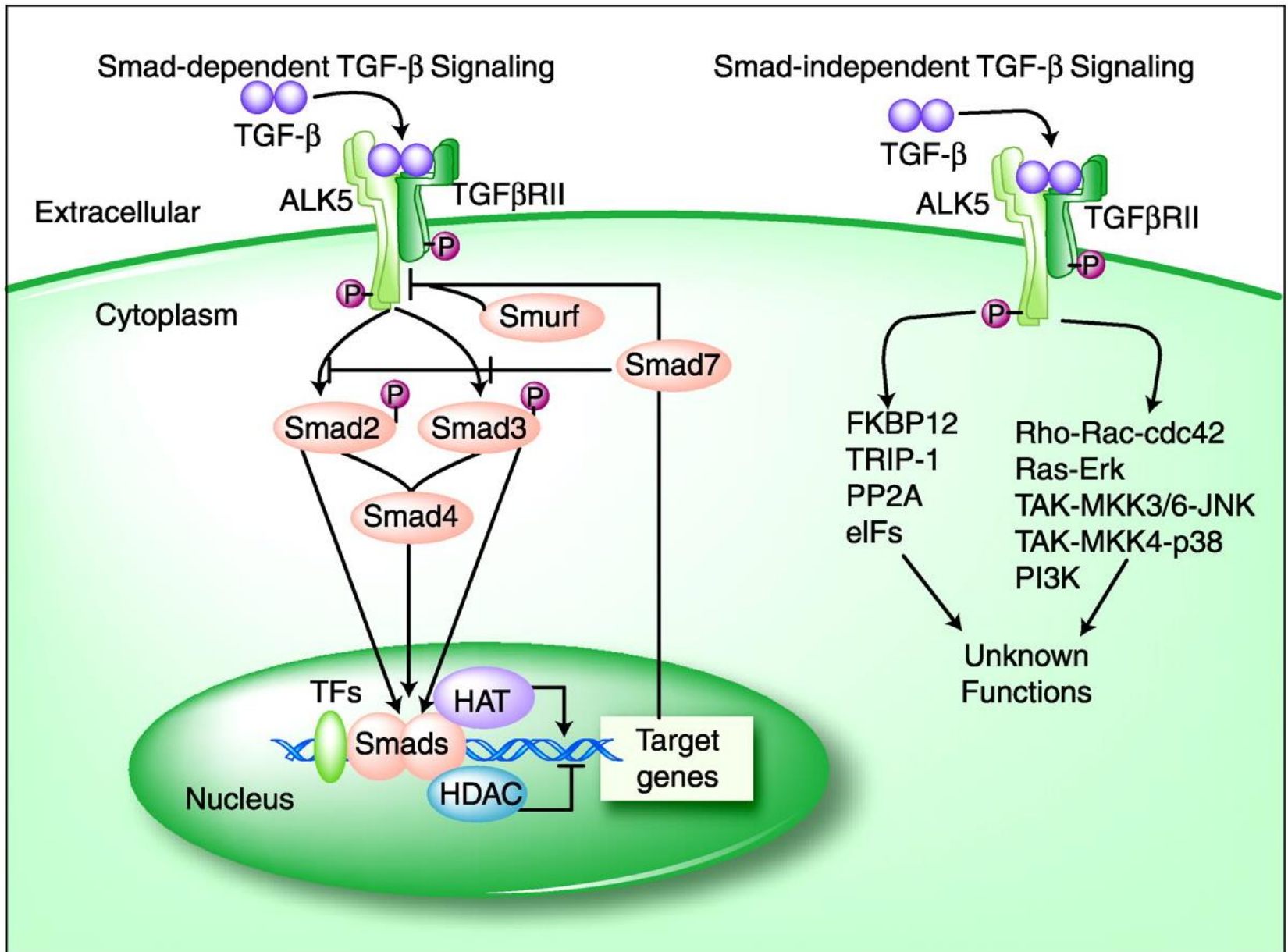


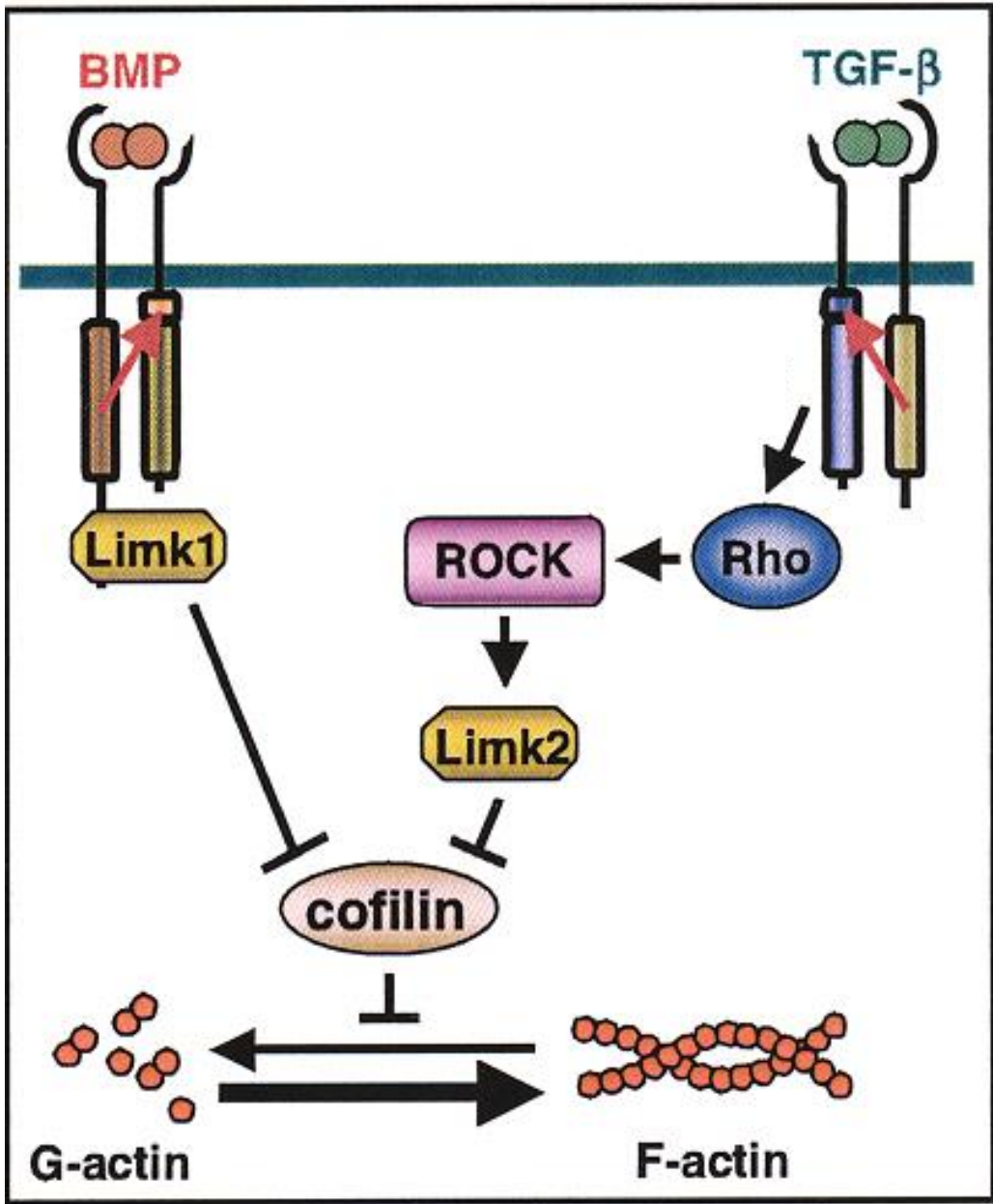


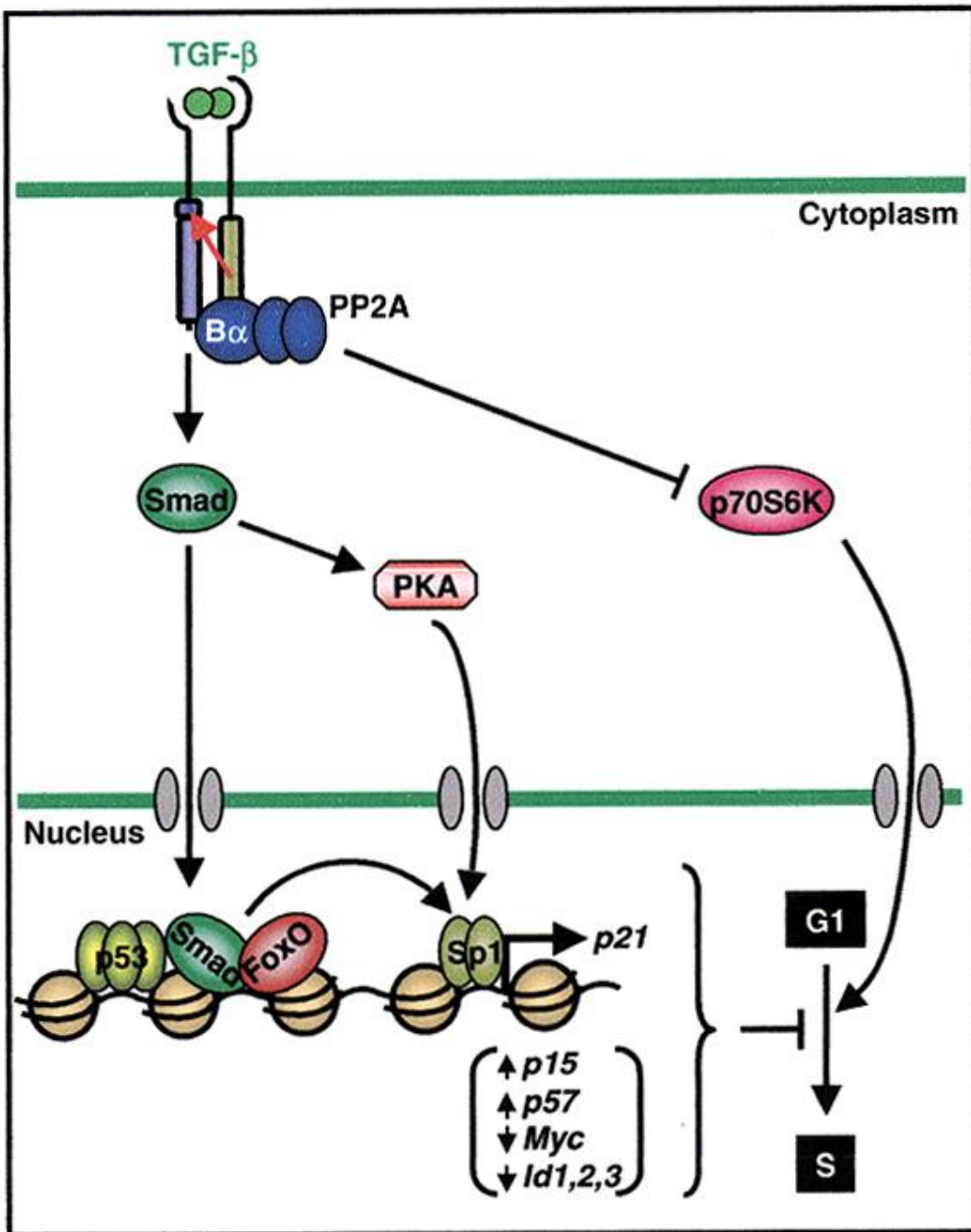
TGF-β Pathway

BMP Pathway





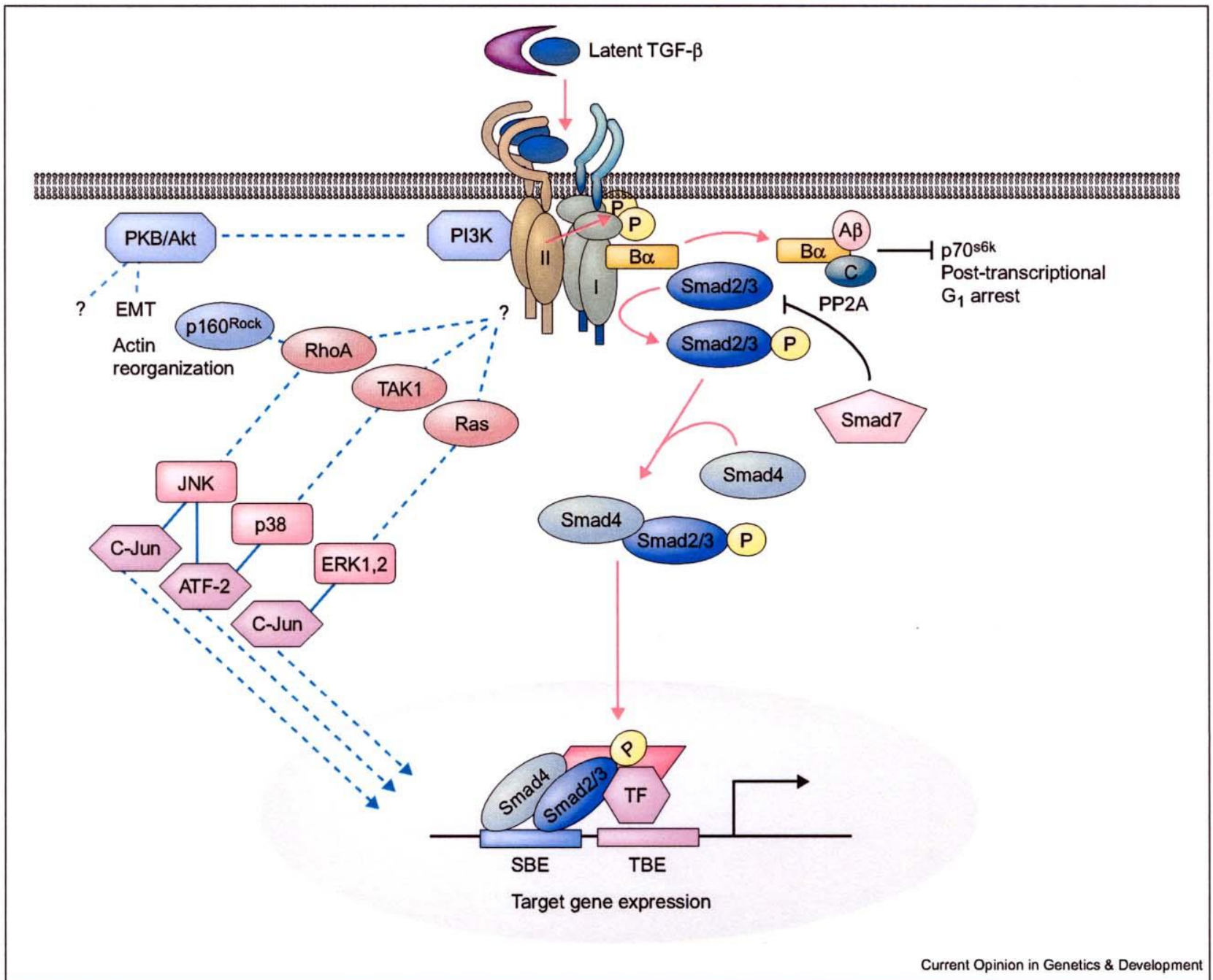




Ο TGFβ σταματά τον κυτταρικό κύκλο (εμποδίζει το πέρασμα από την G1 στην S) μέσω δύο μονοπατιών, Smad και non-Smad.

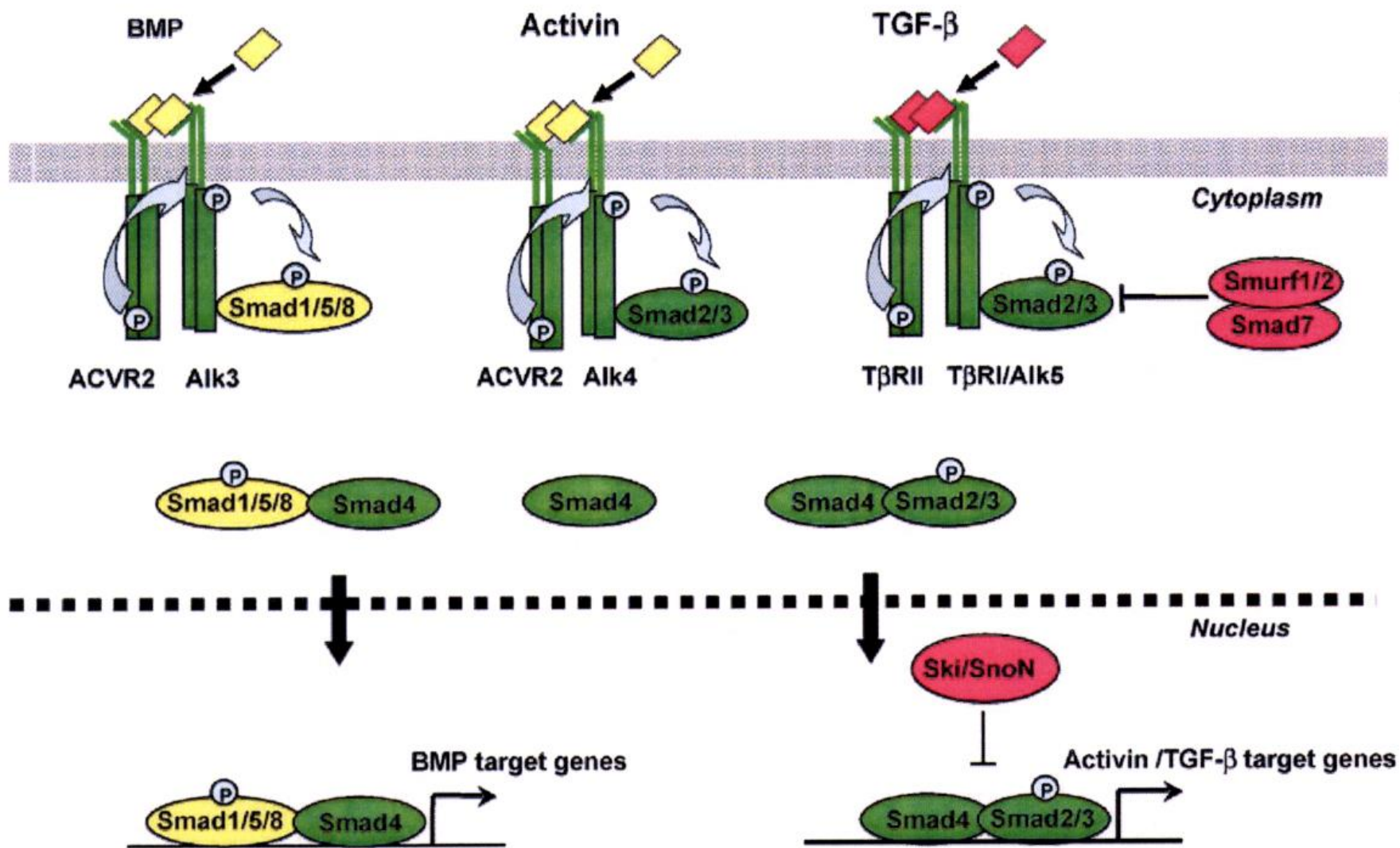
α/ Μέσω της ενεργοποίησης των Smad επηρεάζει, είτε άμεσα είτε μέσω της PKA, γονίδια που αναστέλλουν τον κυτταρικό κύκλο. Η σημαντικότερη δράση είναι η αναστολή του γονιδίου myc.

β/ Μέσω της ενεργοποίησης της PP2A αναστέλλει την p70S6K, μια κινάση η οποία εισέρχεται στον πυρήνα και προωθεί τον κυτταρικό κύκλο από τη φάση G1 στην S. Η αναστολή της p70S6K σταματά τον κυτταρικό κύκλο στην φάση G1

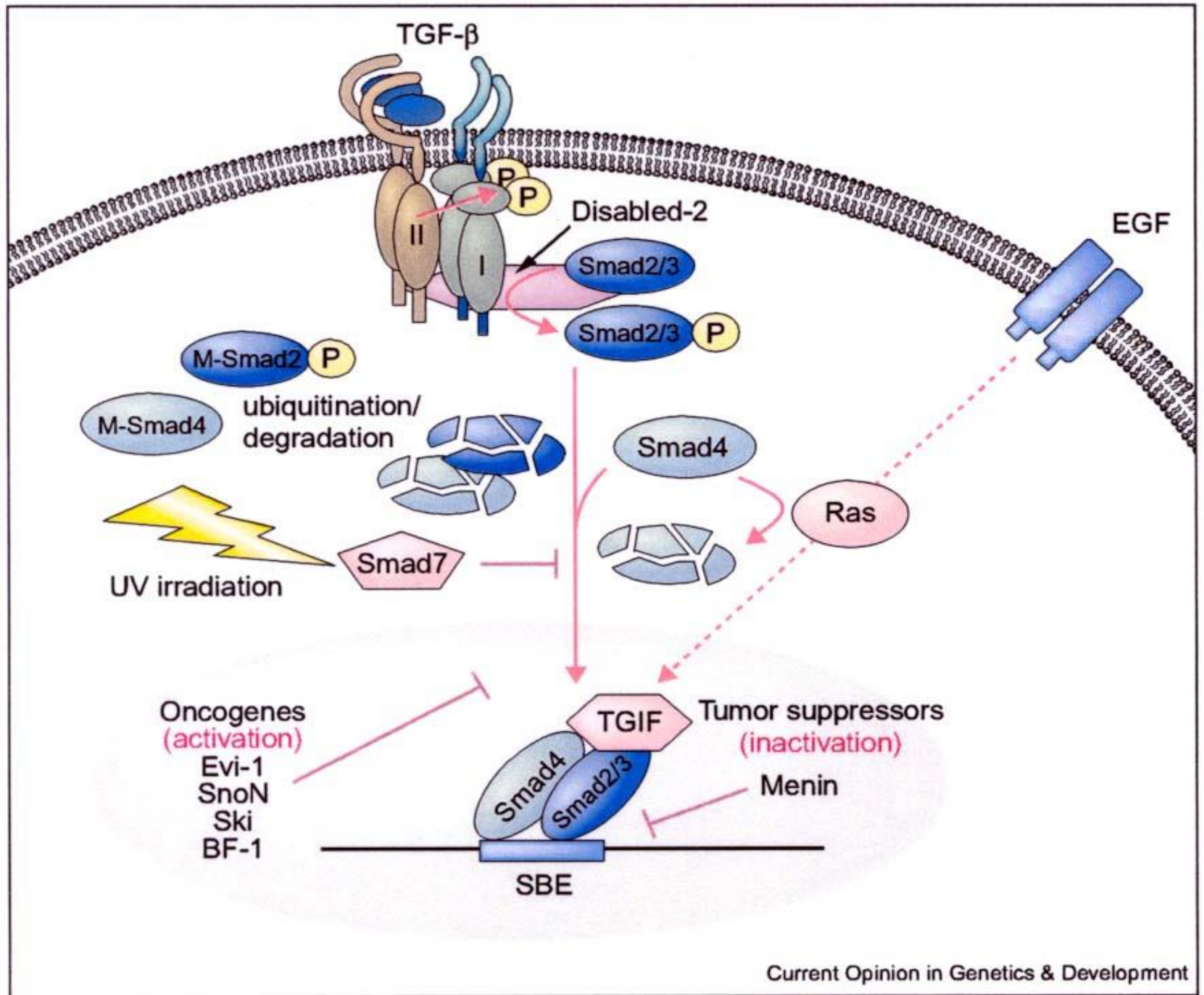


Status in human tumors:

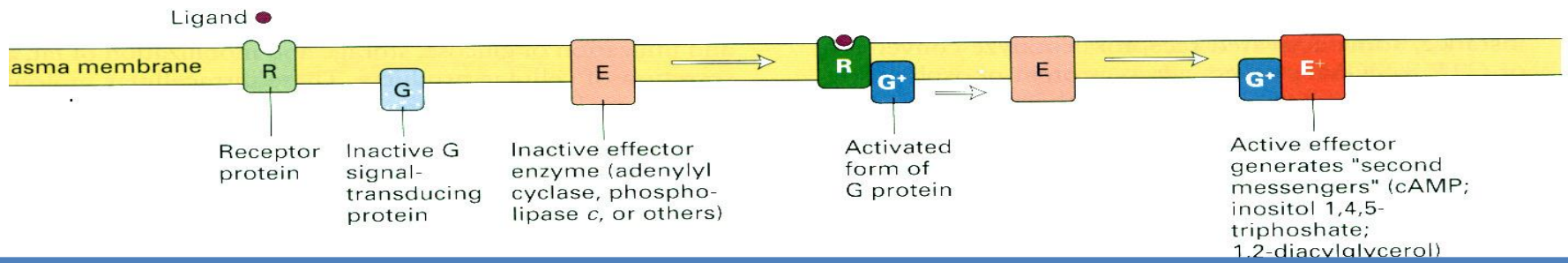
- Mutated / deleted / downregulated
- Amplified / overexpressed
- Unmodified / unknown



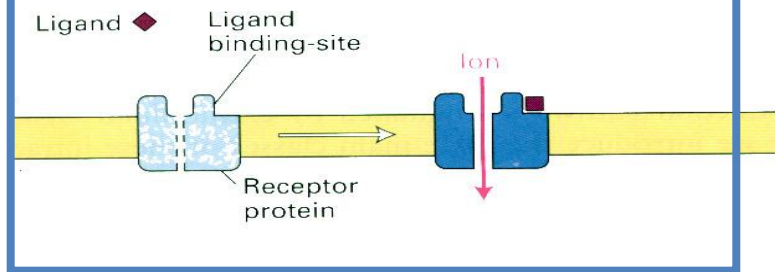
Alterations of the different components of the TGF- β superfamily pathway in human cancer.



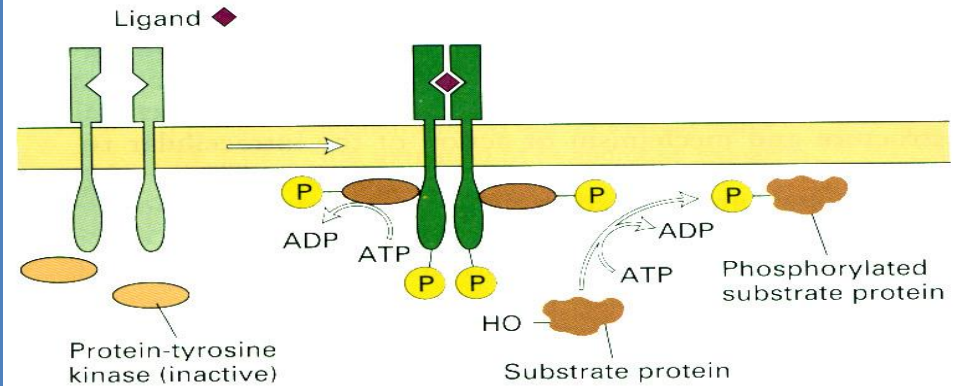
G protein-coupled receptors (epinephrine, glucagon, serotonin)



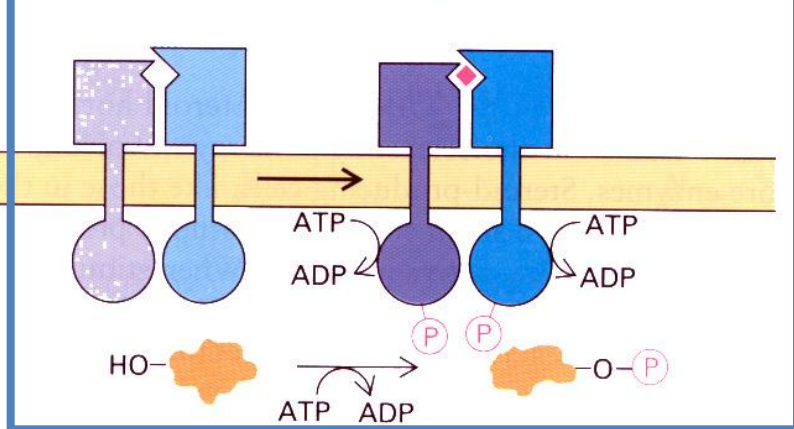
Ion-channel receptors (acetylcholine)



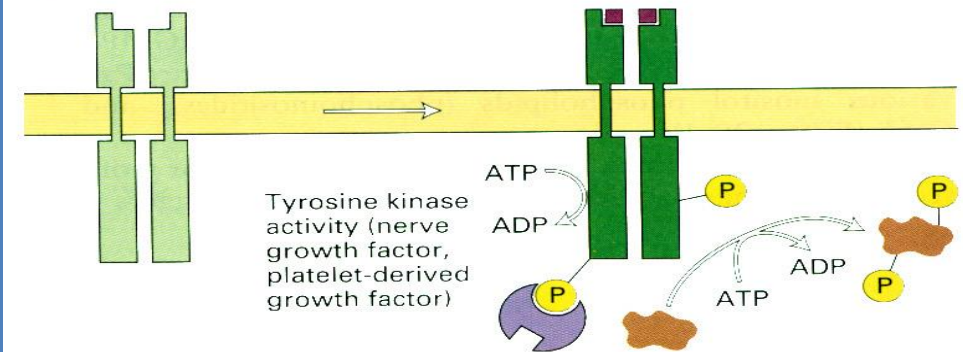
(c) Tyrosine kinase-linked receptors (erythropoietin, interferons)



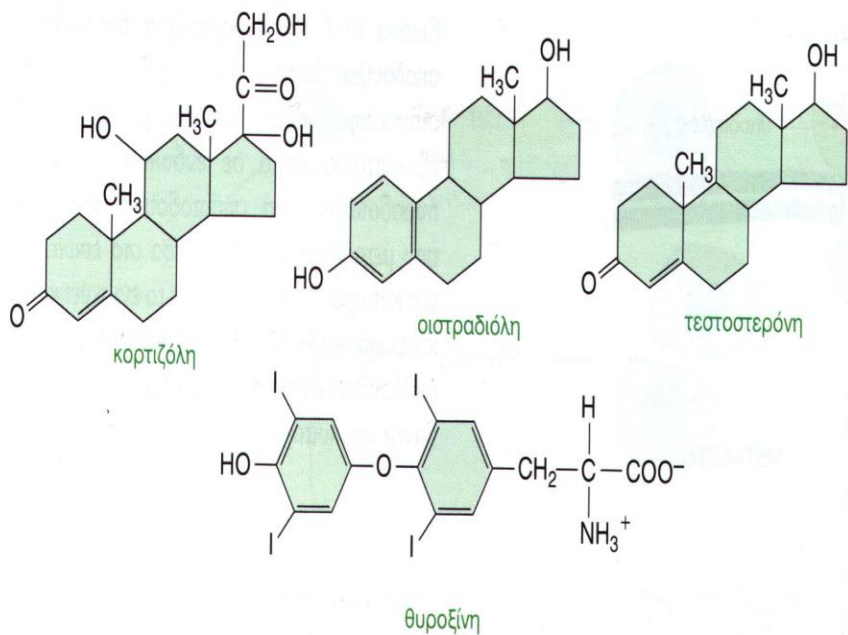
Receptor serine/threonine kinases
(transforming growth factor β)



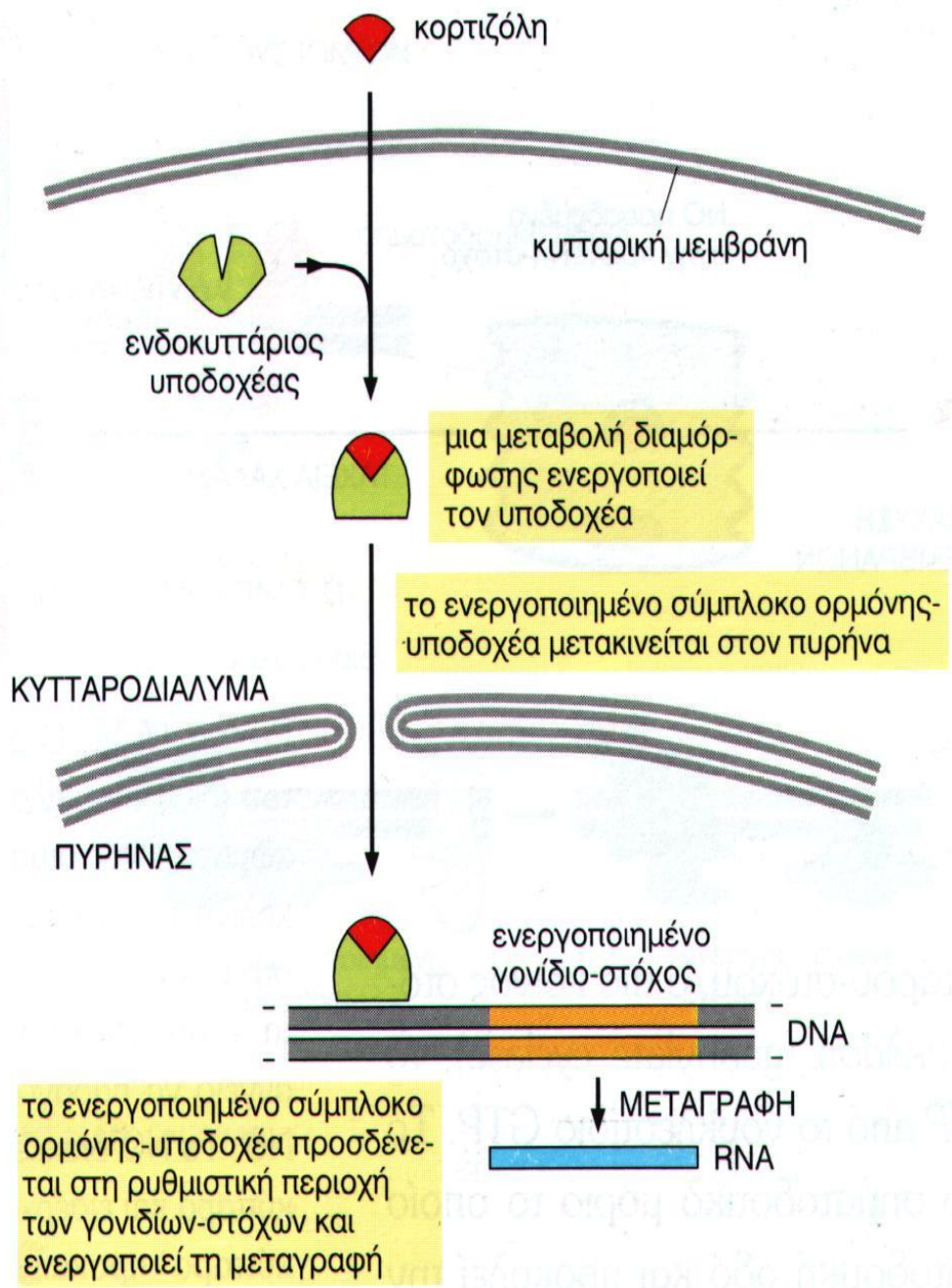
Ligand



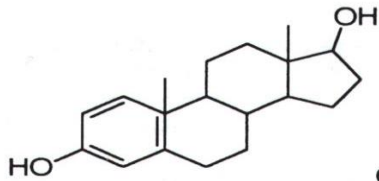
Πυρηνικοί Υποδοχείς



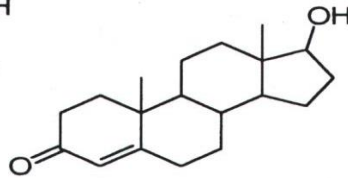
Μικρές υδρόφοβες ορμόνες που εισέρχονται στο εσωτερικό του κυττάρου



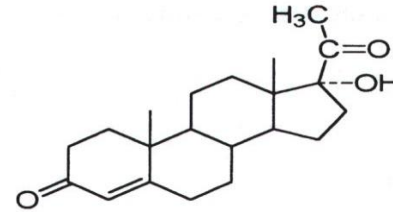
Φυσικοί προσδέτες των πυρηνικών υποδοχών



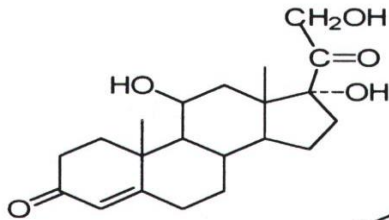
Estradiol



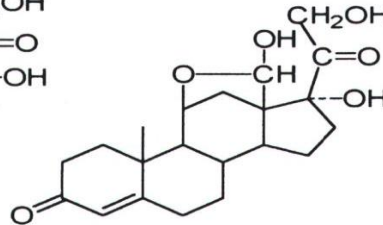
Testosterone



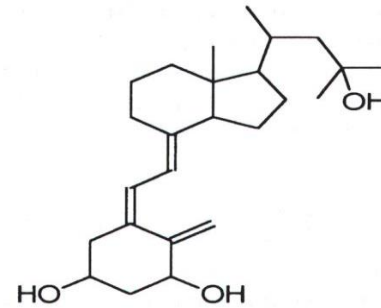
Progesterone



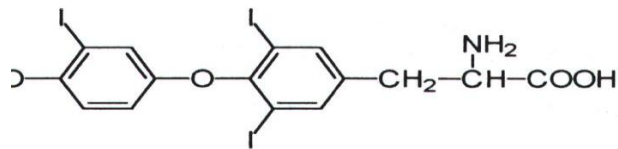
Cortisol



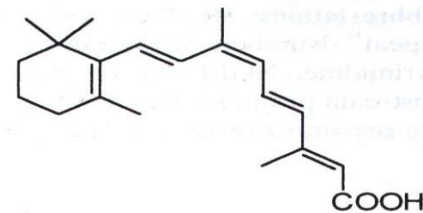
Aldosterone



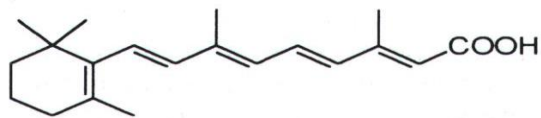
1, 25-Dihydroxycholecalciferol
(from Vit D3)

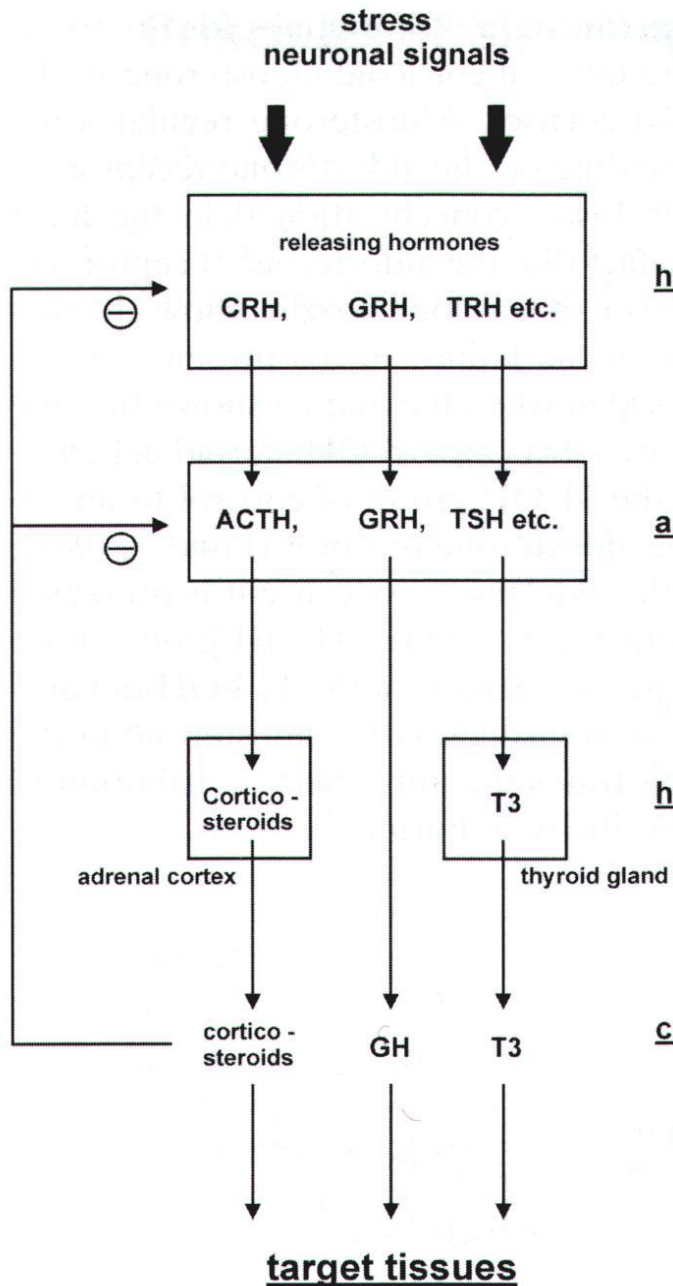


3, 5, 3'-L-triiodothyronine



9-cis-retinoic acid



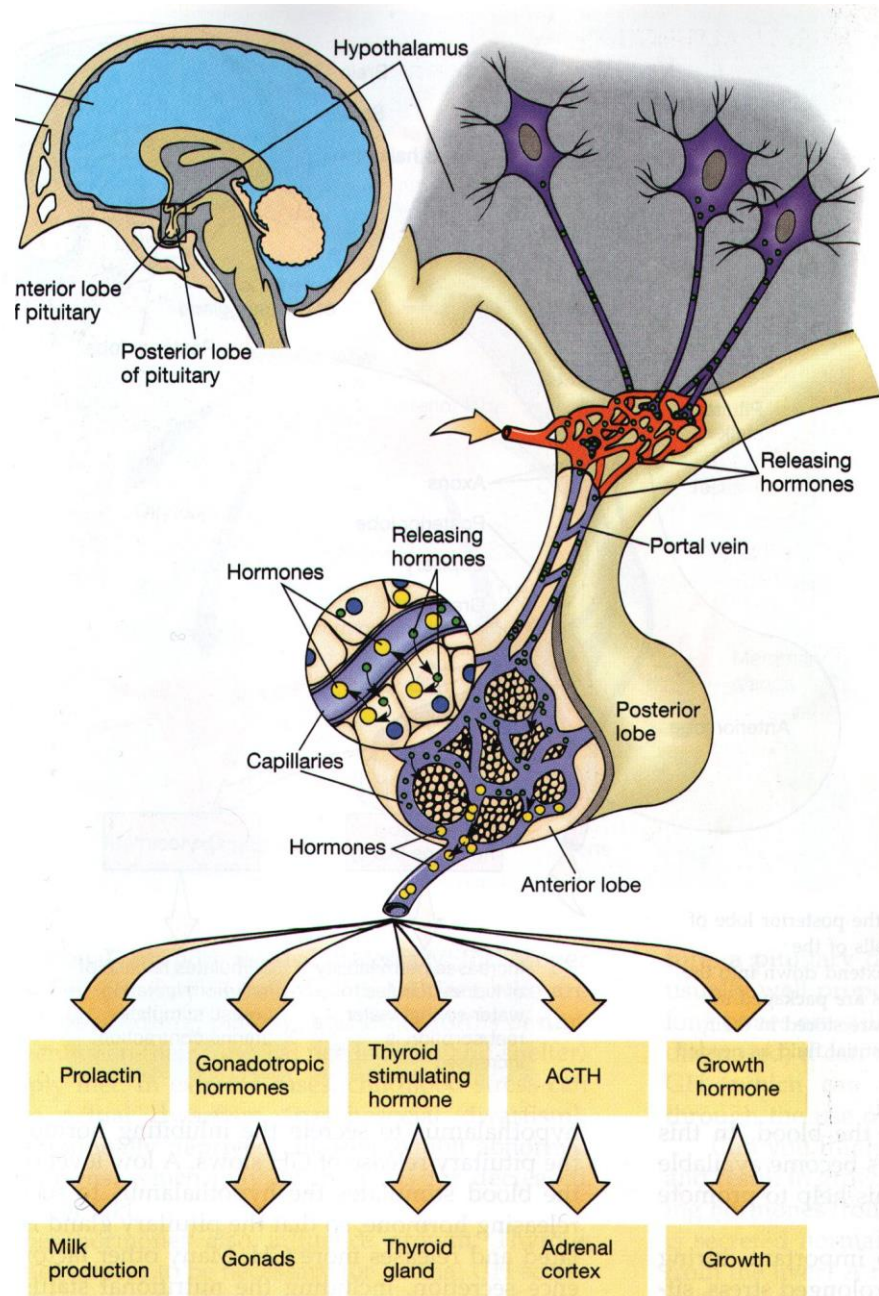


hypothalamus

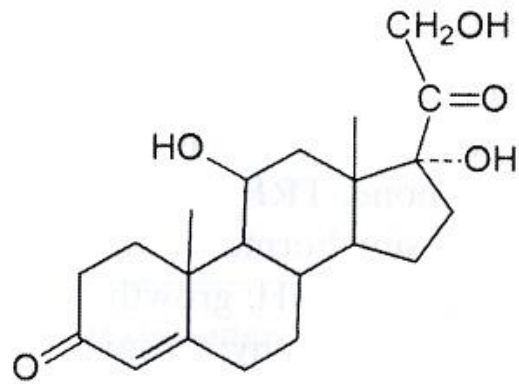
anterior pituitary

hormonal gland

circulation



Παράδειγμα ειδικής σε ένα ιστό απενεργοποίησης μιας ορμόνης



Cortisol

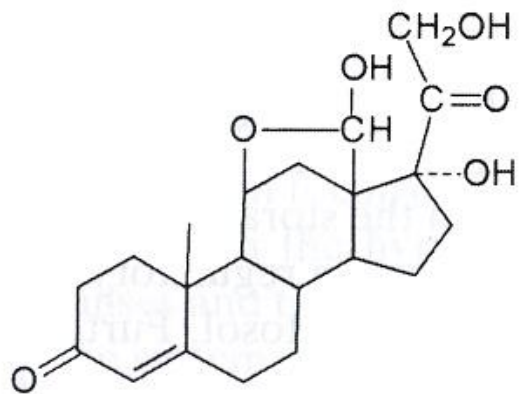
kidney:

11-β-OH-dehydrogenase



inactive

no binding to
aldosterone receptor



Aldosterone

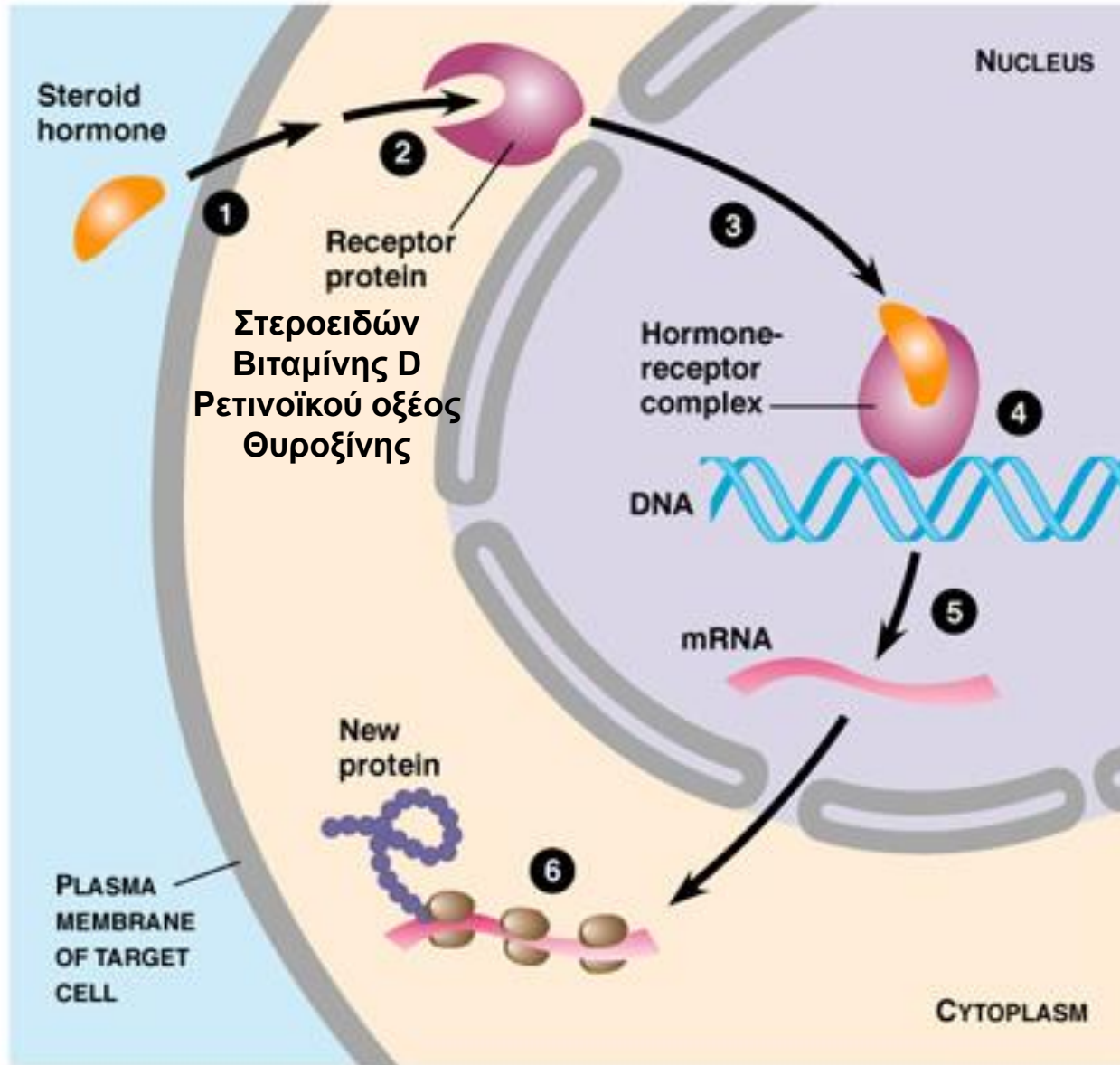
kidney:

11-β-OH-dehydrogenase

no modification

binding to aldosterone receptor possible

Οι διαλυτοί υποδοχείς



(a)



(b)



(c)



-Dex



+Dex

Proteins
expressed: N



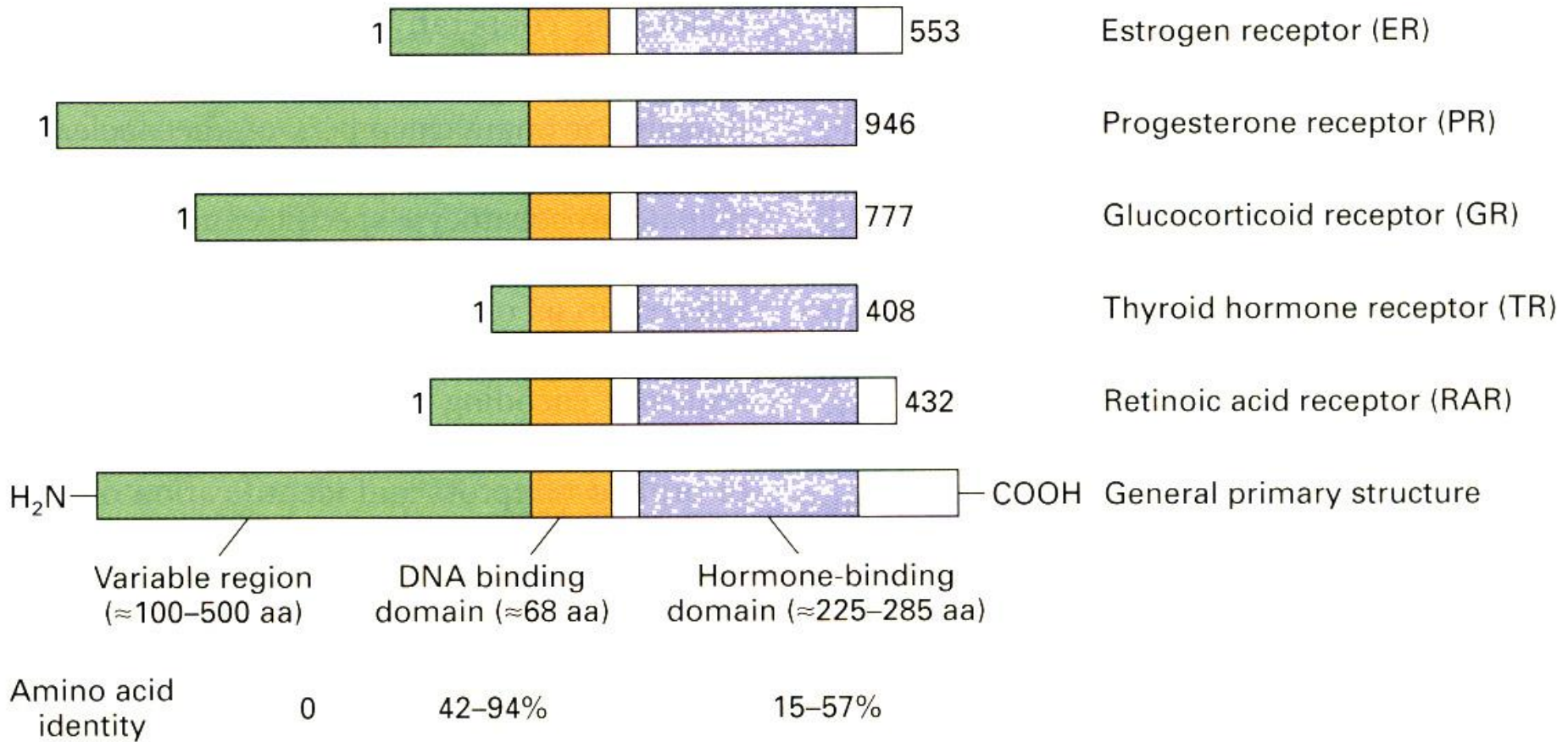
β -galactosidase

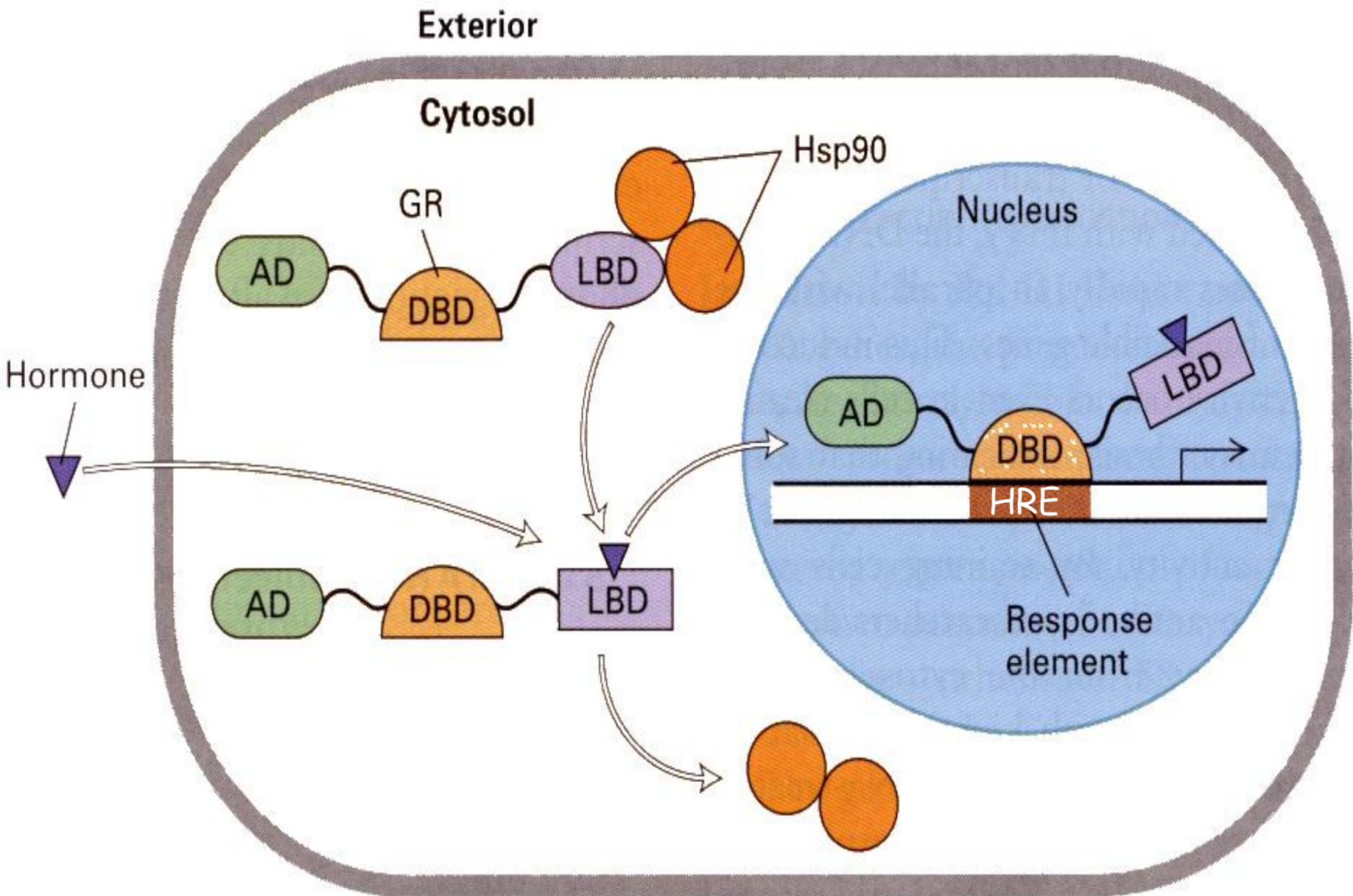


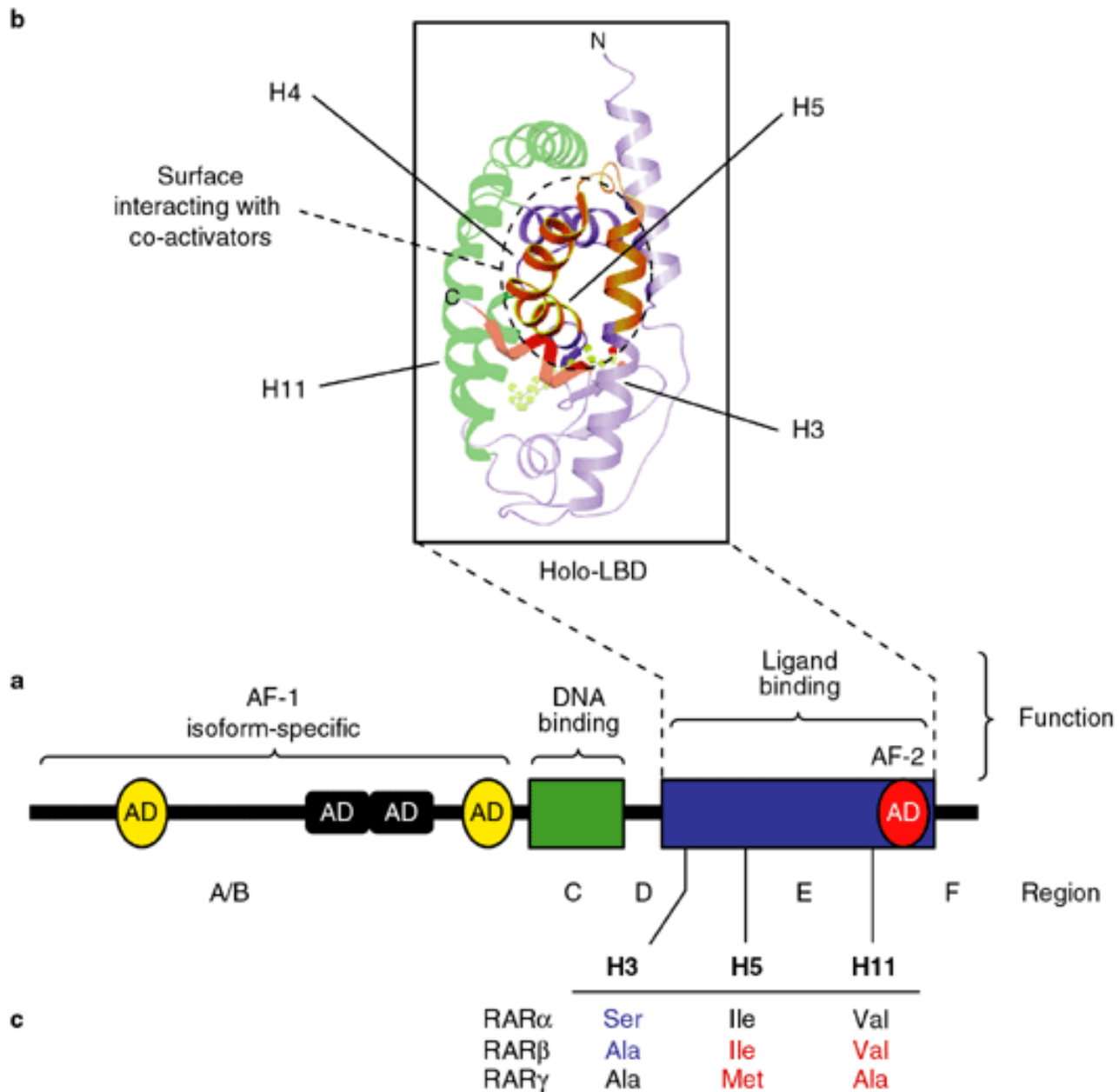
Glucocorticoid
receptor



GR
hormone-binding
domain







Structural and functional organisation of the nuclear receptor superfamily

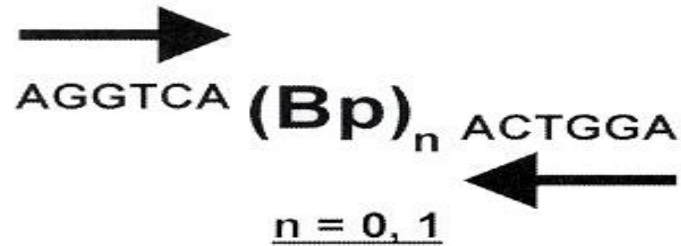
consensus sequence of hexamer

AGGTCA



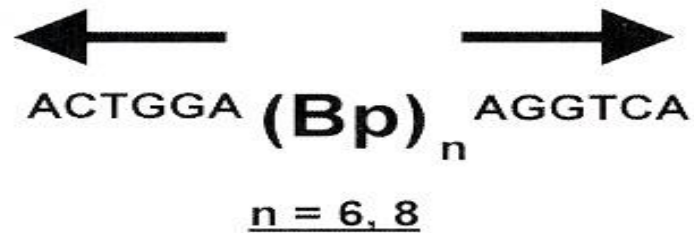
a) 'inverted repeat'
palindromic

αντεστραμμένη επανάληψη



b) 'everted repeat'

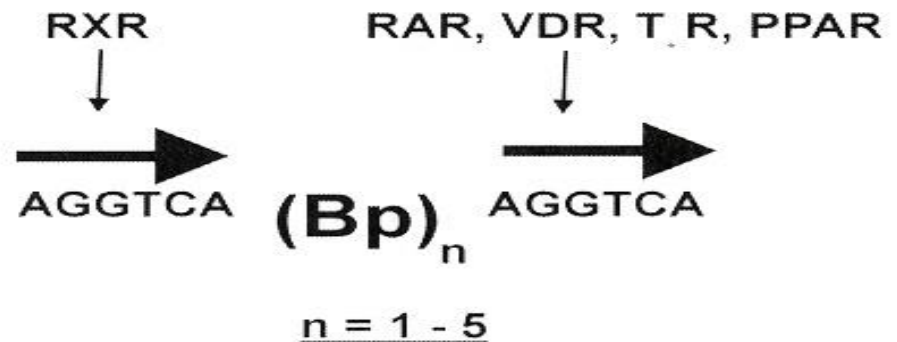
μέσα-έξω επανάληψη



c) 'direct repeat'

receptor binding:

άμεση επανάληψη



GRE

5' AGAACA(N)₃ TGTTCT 3'

3' TCTTGT(N)₃ ACAAGA 5'

ERE

5' AGGTCA(N)₃ TGACCT 3'

3' TCCAGT(N)₃ ACTGGA 5'

VDRE

5' AGGTCA(N)₃ AGGTCA 3'

3' TCCAGT(N)₃ TCCAGT 5'

TRE

5' AGGTCA(N)₄ AGGTCA 3'

3' TCCAGT(N)₄ TCCAGT 5'

RARE

5' AGGTCA(N)₅ AGGTCA 3'

3' TCCAGT(N)₅ TCCAGT 5'

hexamer

AGGTCA

AGGTCA (Bp)_n ACTGGA

n = 0, 1

ACTGGA (Bp)_n AGGTCA

n = 6, 8

RXR

↓

AGGTCA (Bp)_n AGGTCA

RAR, VDR, TR, PPAR

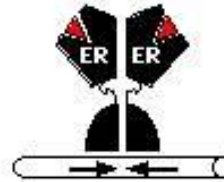
↓

AGGTCA (Bp)_n AGGTCA

n = 1 - 5

Nuclear Receptor Family

Class I Steroid Receptors



ER α *oestrogen*
 ER β *oestrogen*
 GR *glucocorticoid*
 MR *mineralocorticoid*
 PR *progesterone*
 AR *androgen*

Class II RXR Heterodimers



TR *thyroid hormone*
 RAR *all-trans retinoic acid*
 VDR *vitamin D3*
 PPAR *eicosinoids*
 fatty acids
 prostaglandins

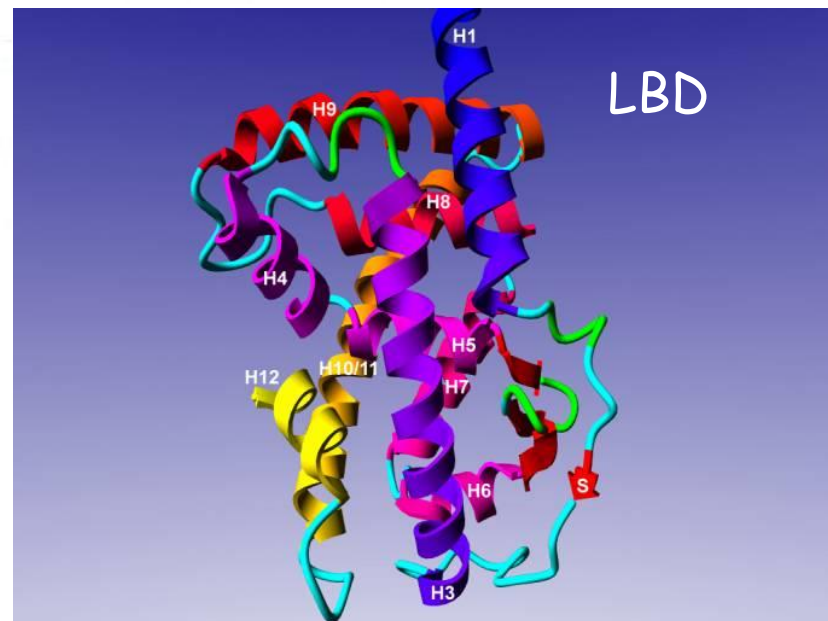
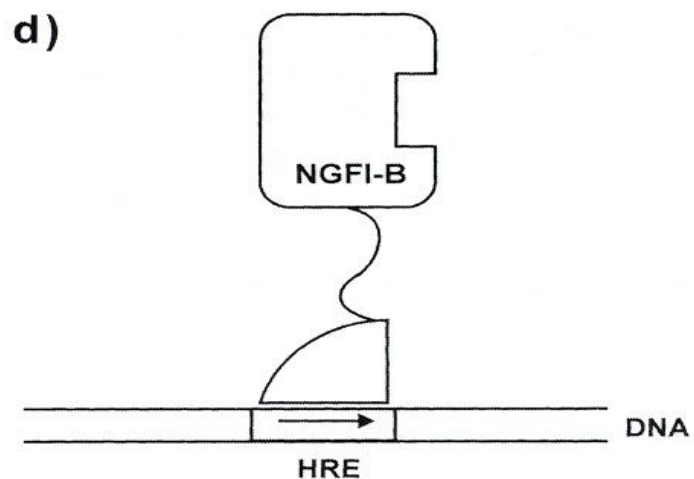
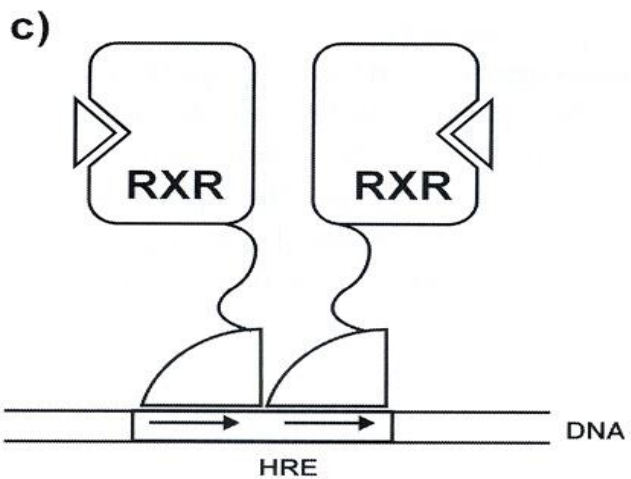
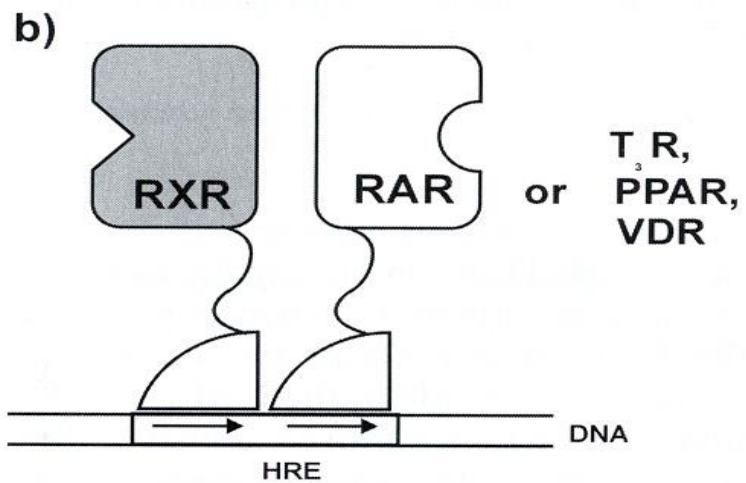
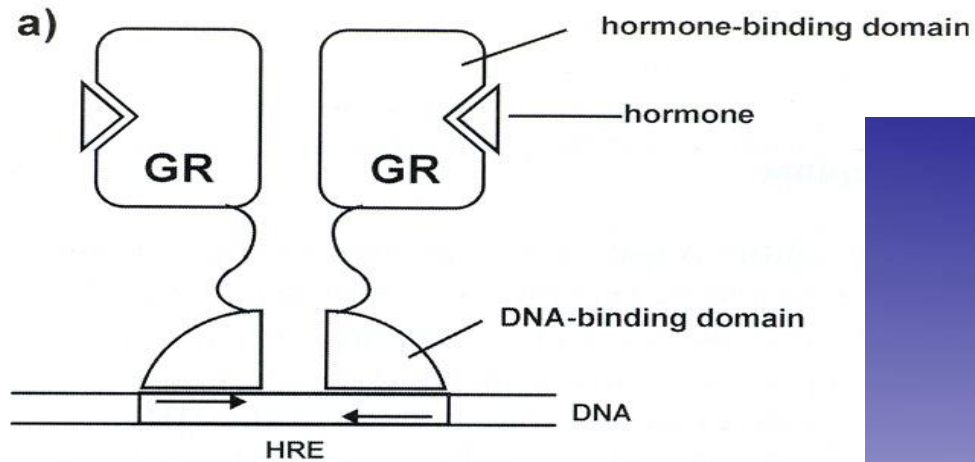


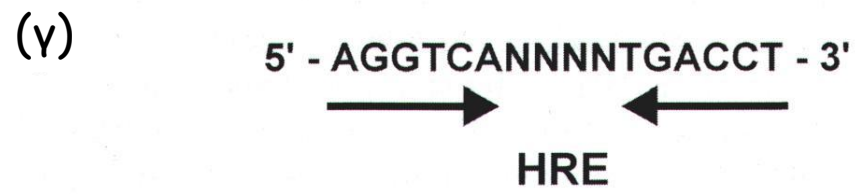
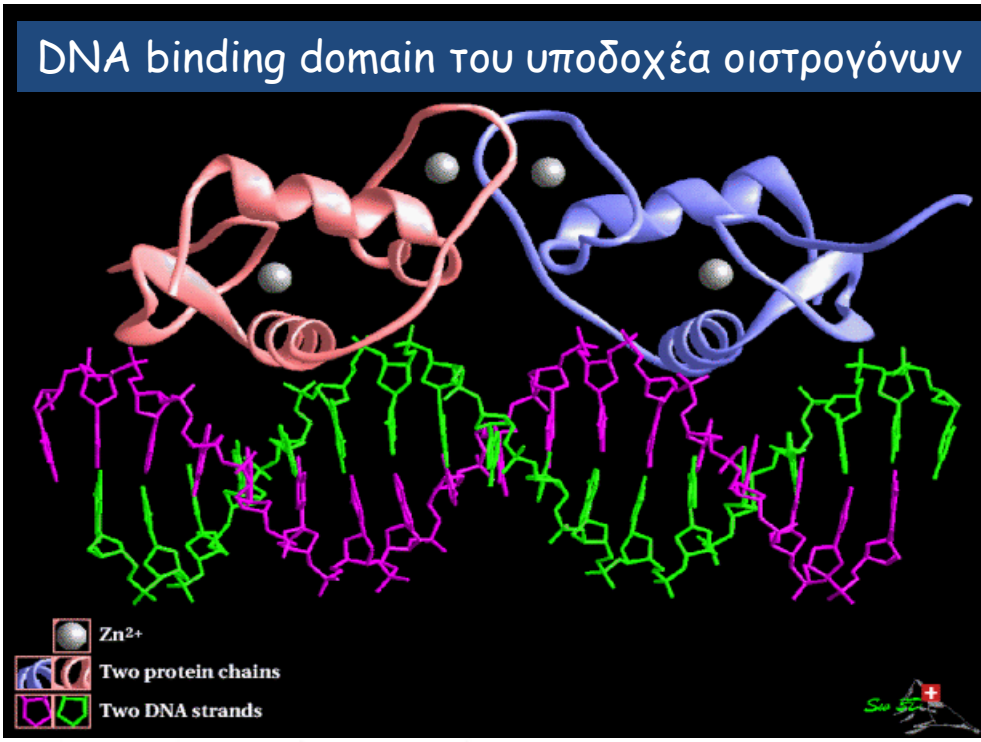
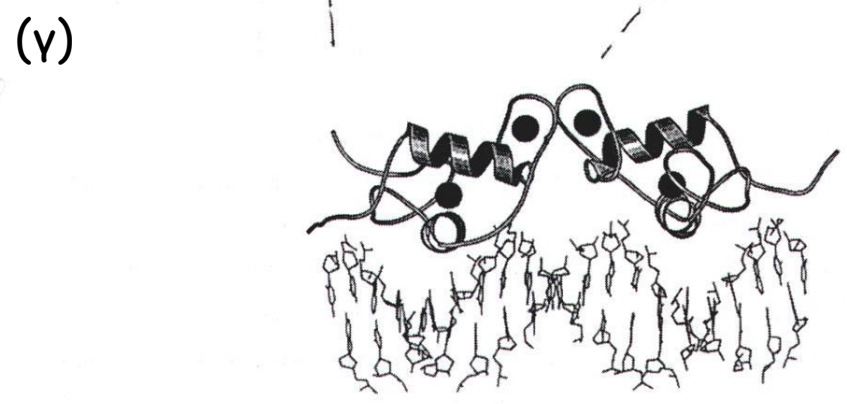
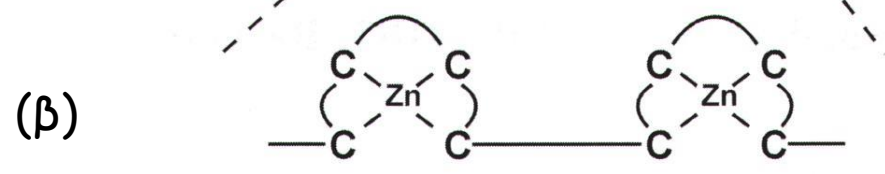
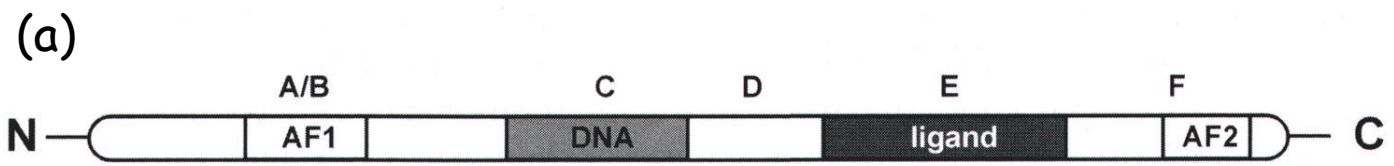
LXR *Oxysterols*
 FXR *Bile acids*
 PXR *pregnanes*
 xenobiotics
 CAR *androstanes*
 phenobarbital
 glucocorticoids
 EcR *ecdysone*

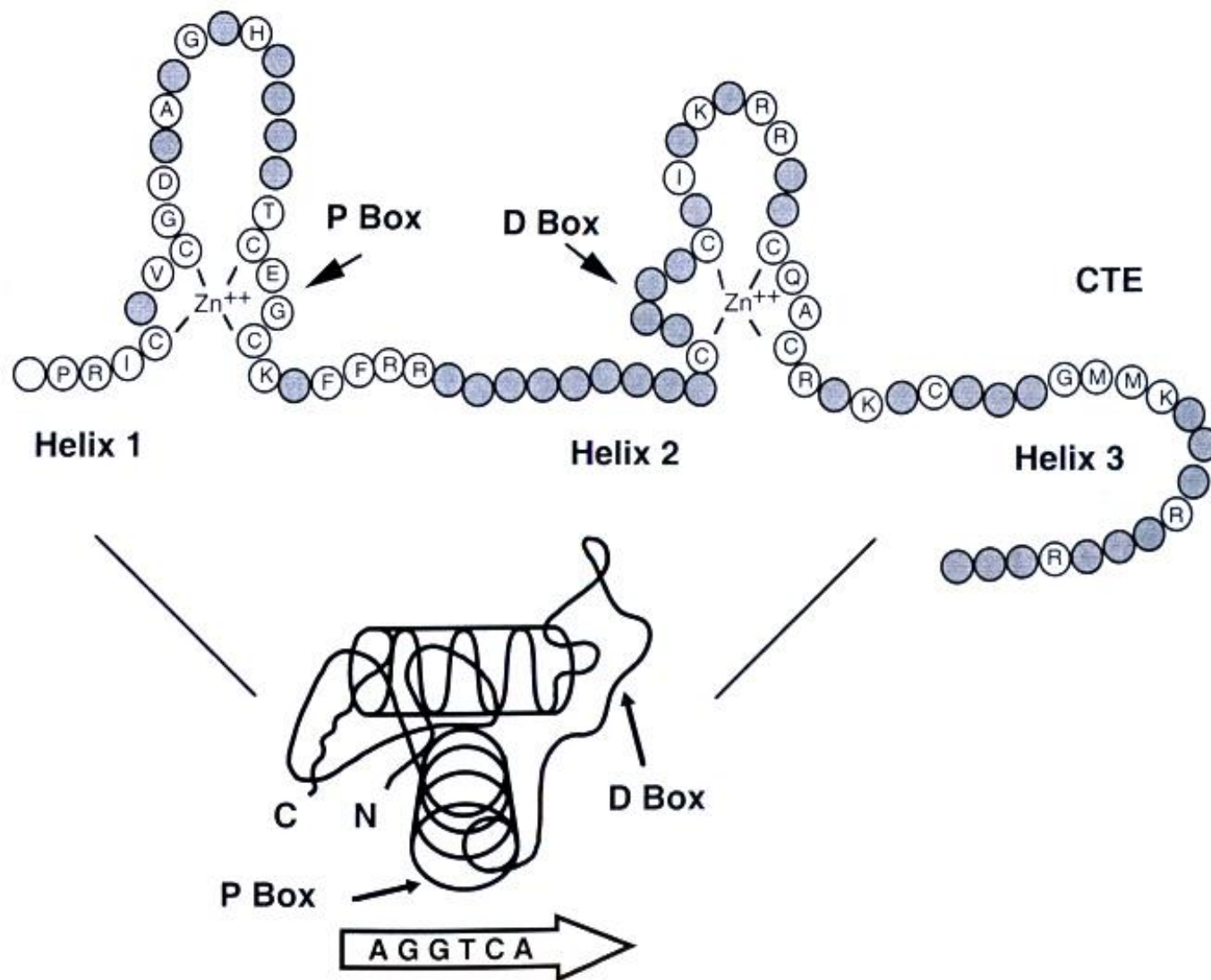
Class III Dimeric Orphan Receptors



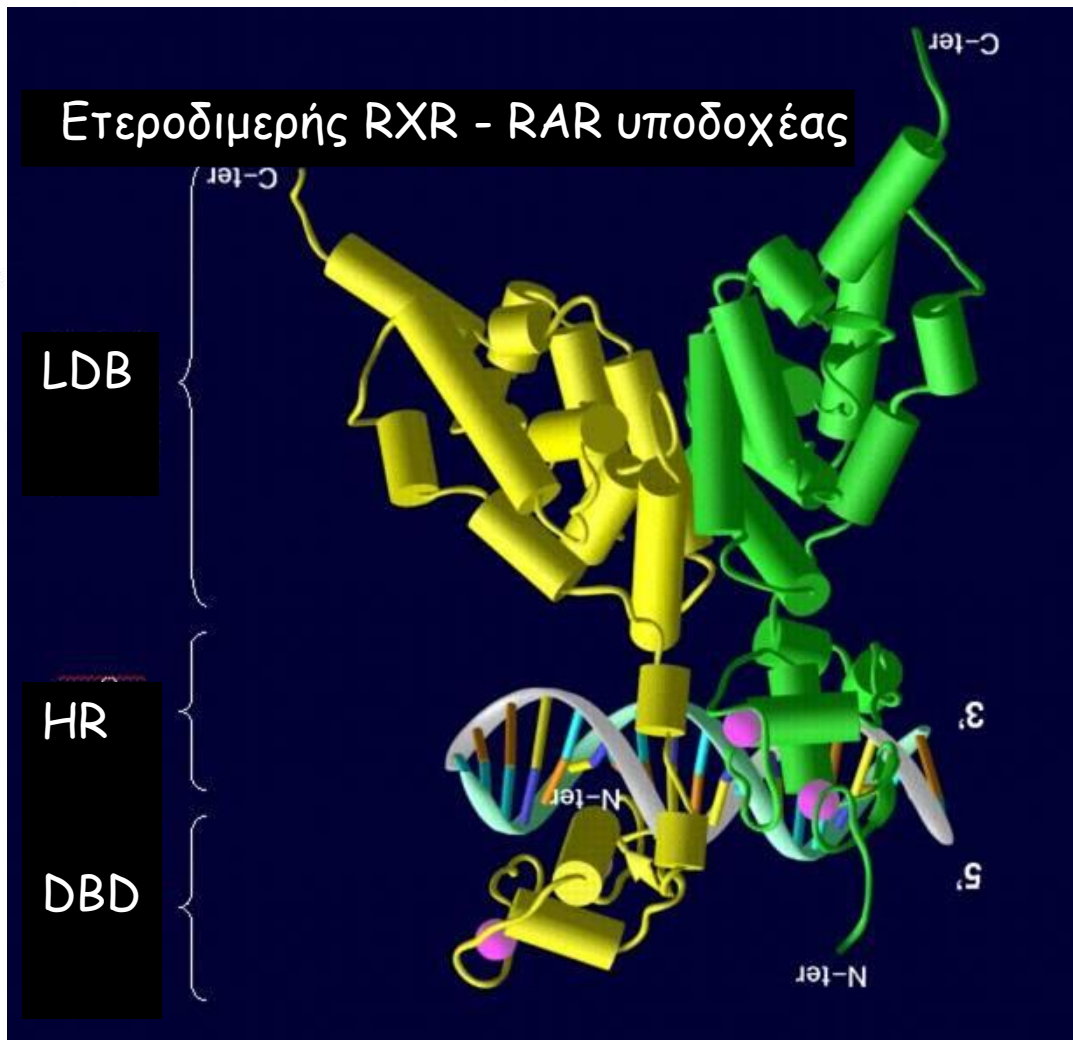
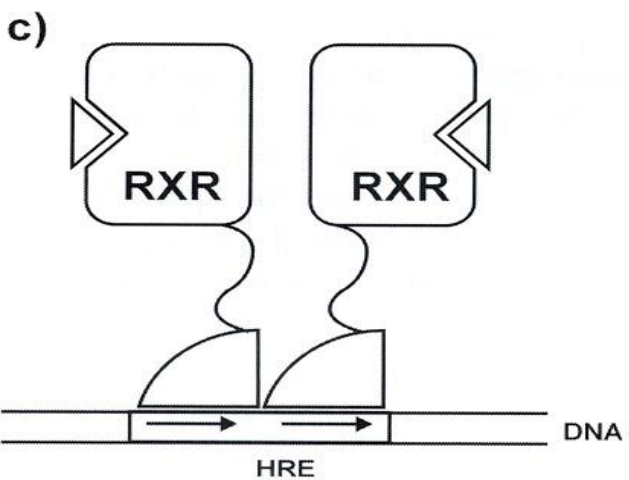
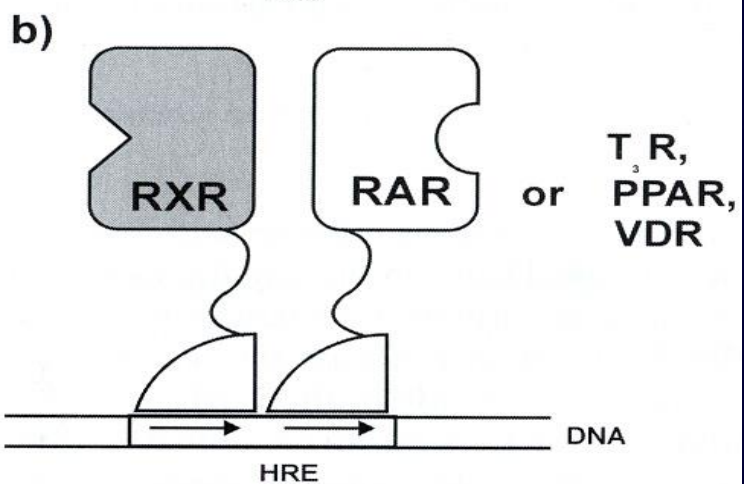
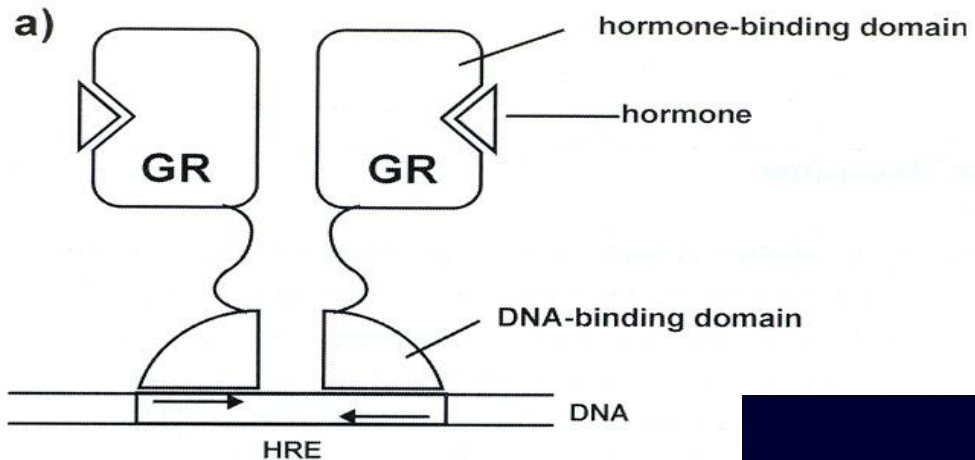
RXR *9-cis retinoic acid*
 COUP-TF ?
 HNF-4 ?





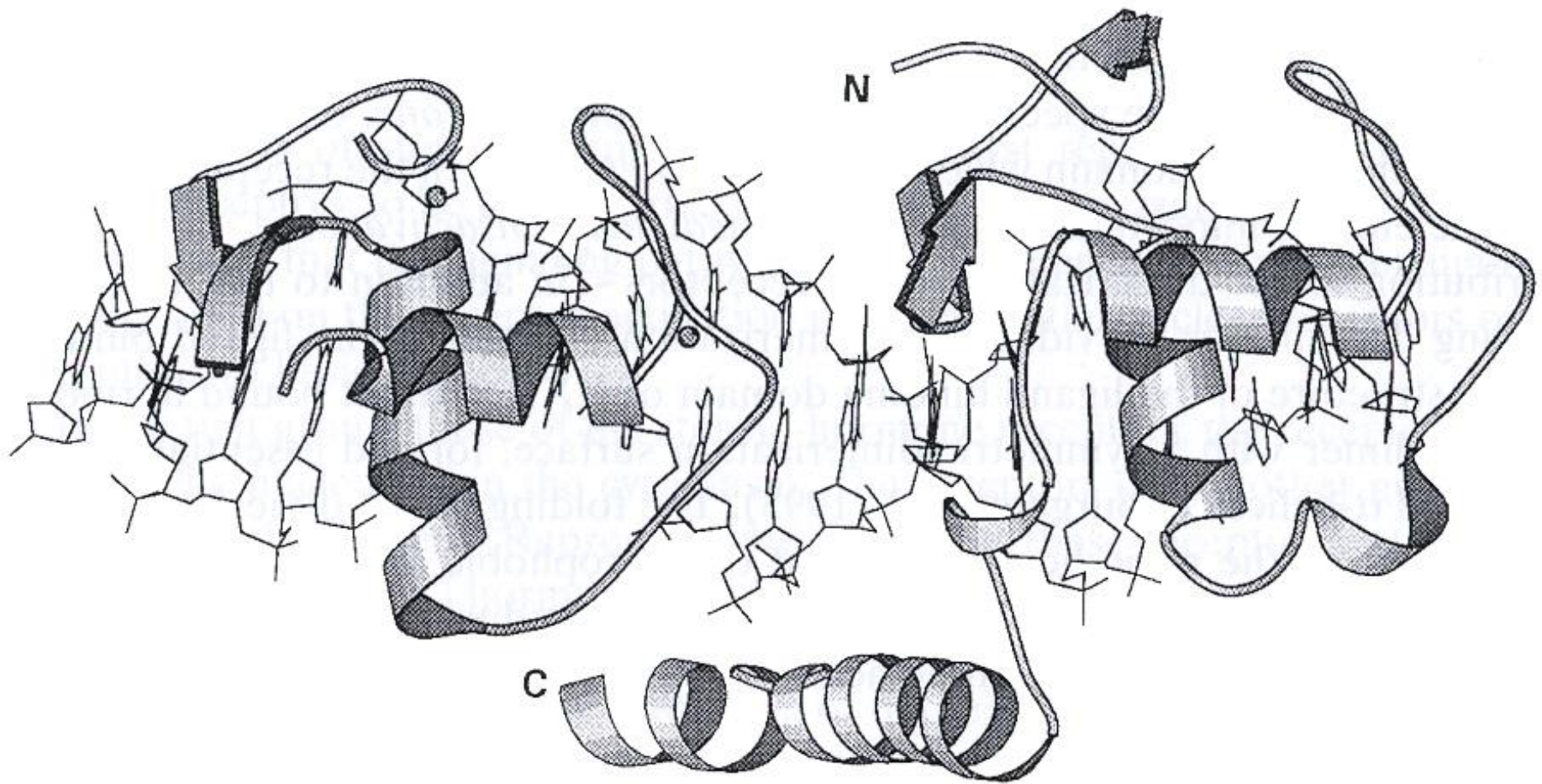


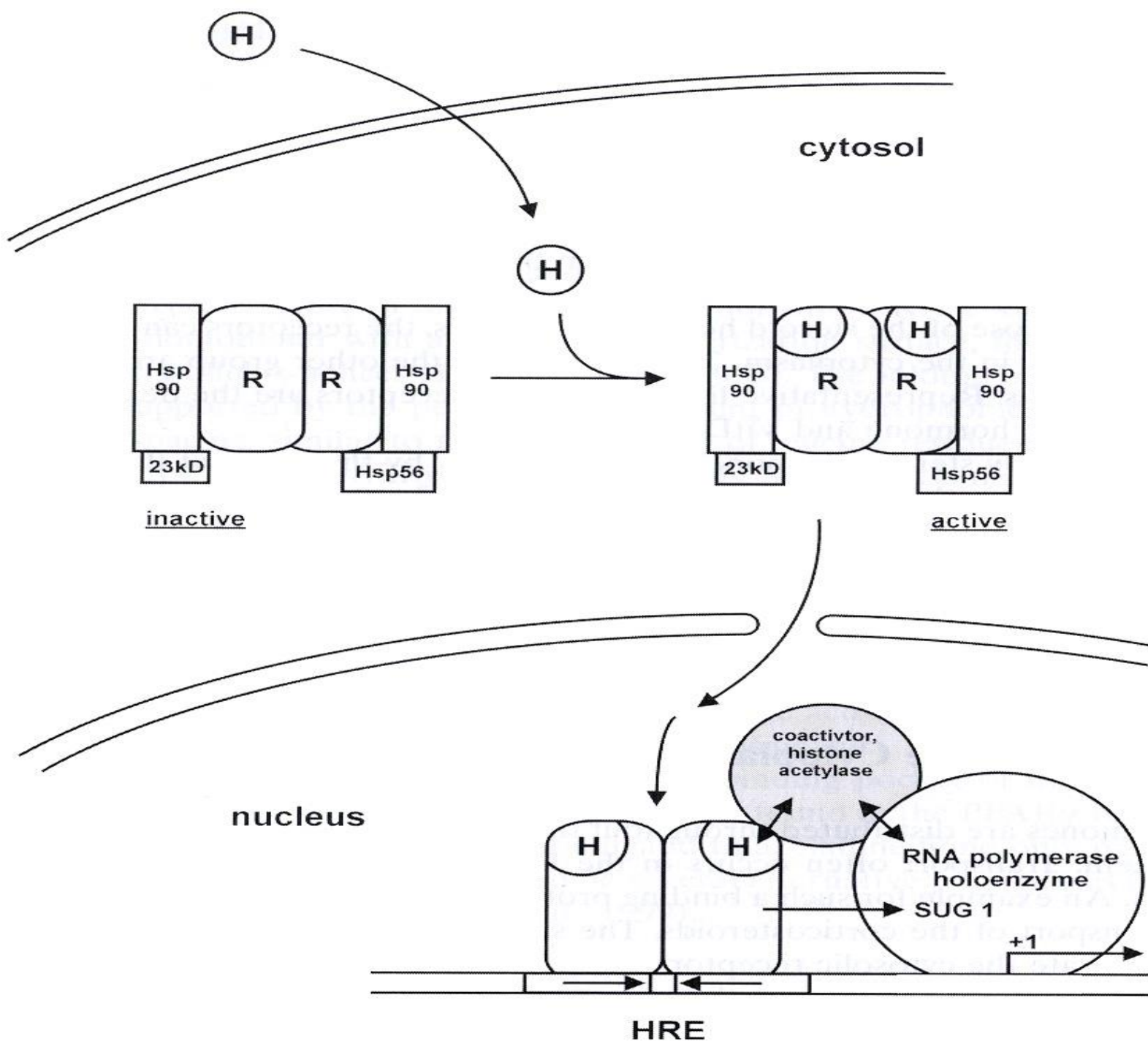
Ένα διάγραμμα των δυο δακτύλων ψευδαργύρου (zinc fingers) και η καρβοξυτελική περιοχή (CTE: COOH-terminal extension). Στους δάκτυλους ψευδαργύρου, 4 συντηρημένες Cys συνδέονται με ένα ιόν Zn. Τα κατάλοιπα του P box εμπλέκονται στη διάκριση του HRE, ενώ τα κατάλοιπα του D box δημιουργούν την επιφάνεια διμερισμού.

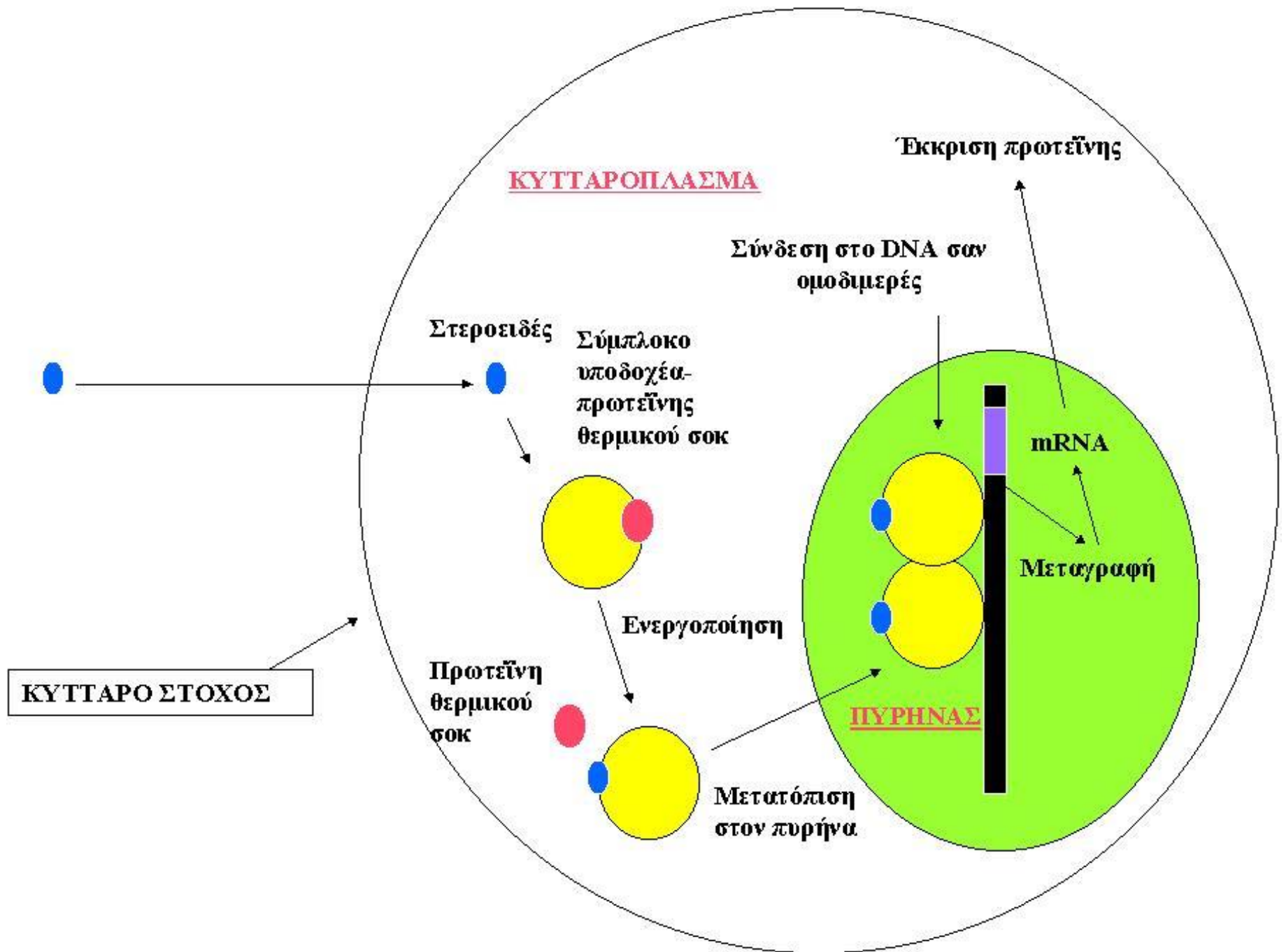


RXR

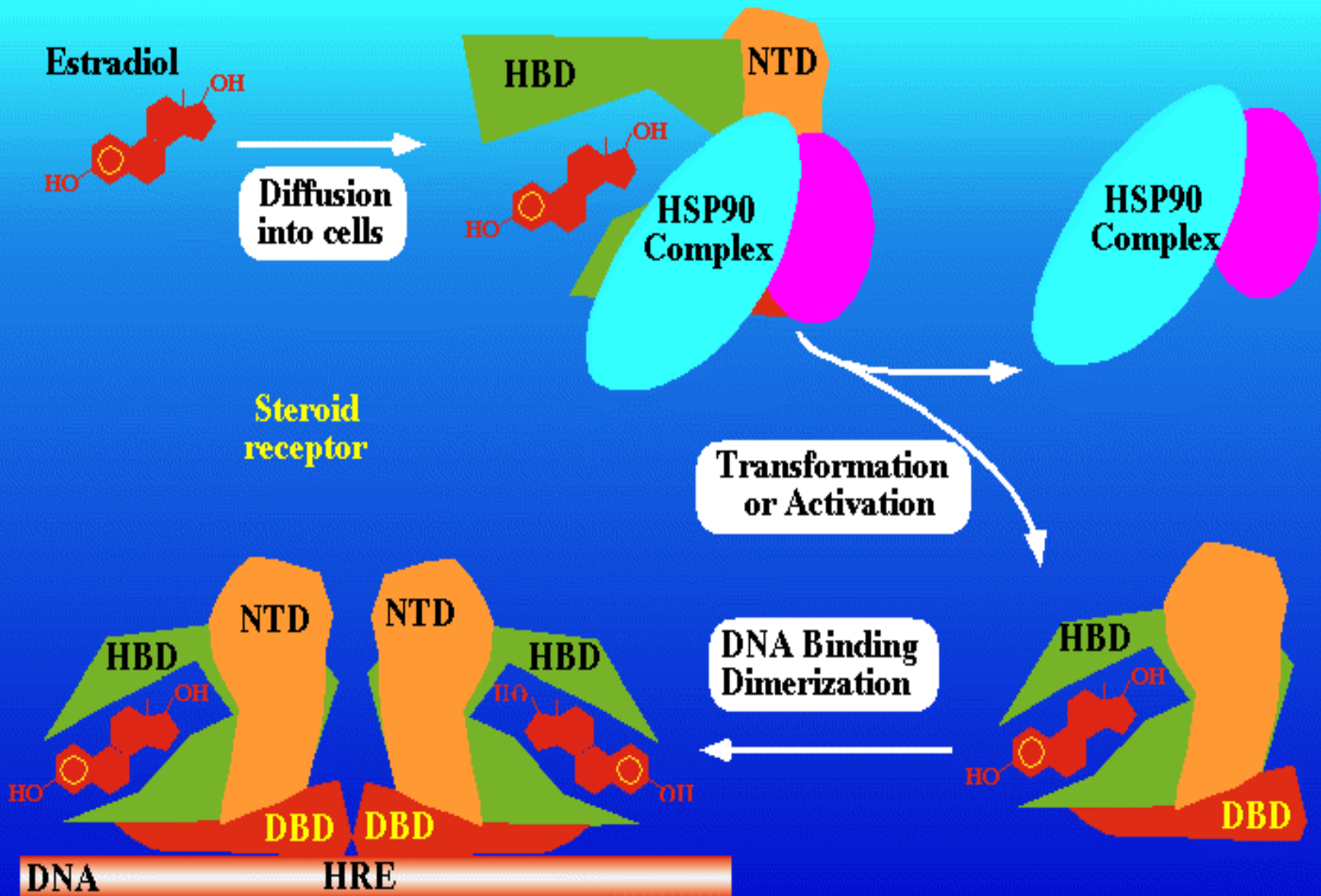
T₃R







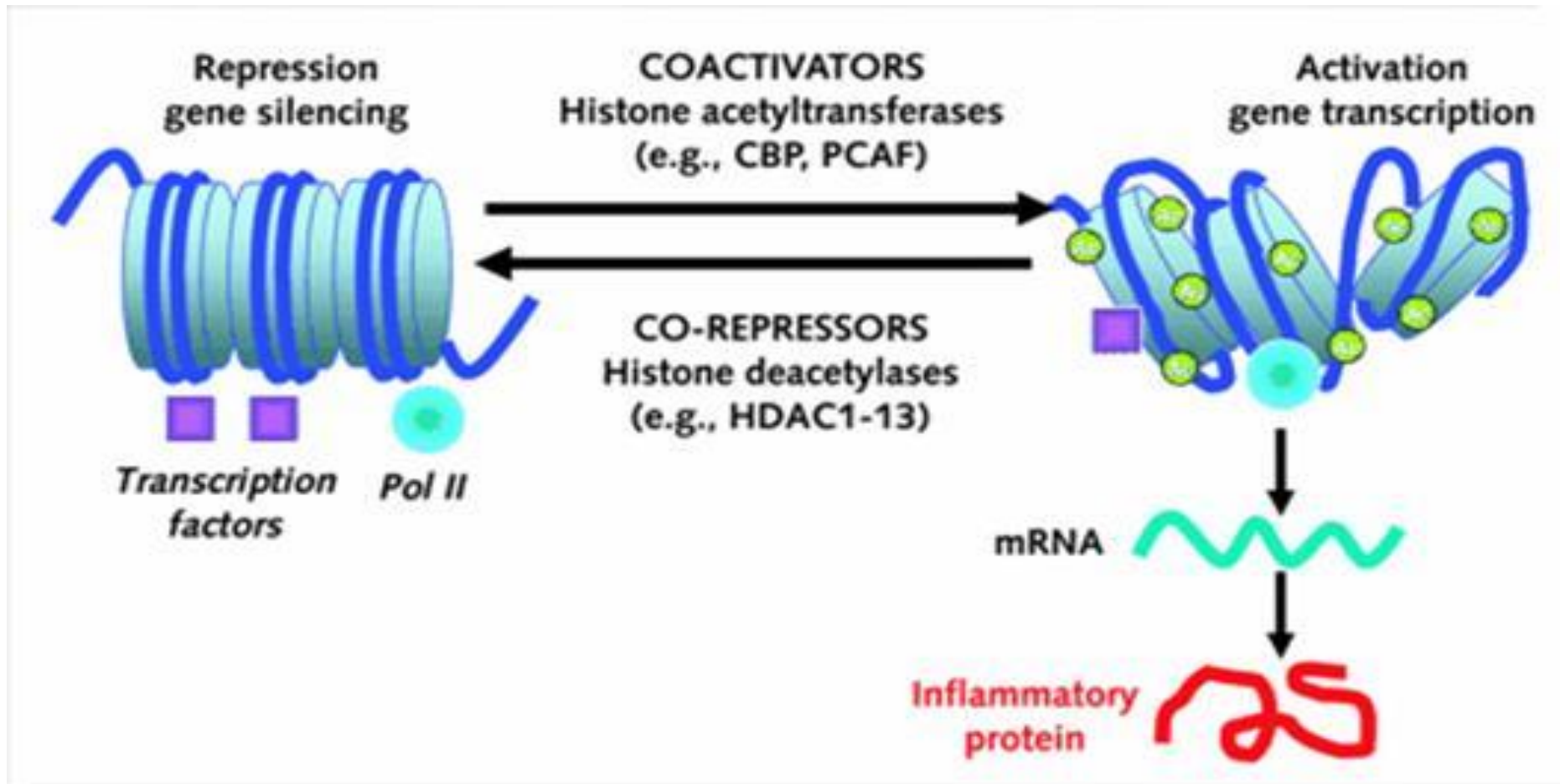
Activation of Steroid Receptors



Ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων μέσω ακετυλίωσης των ιστονών

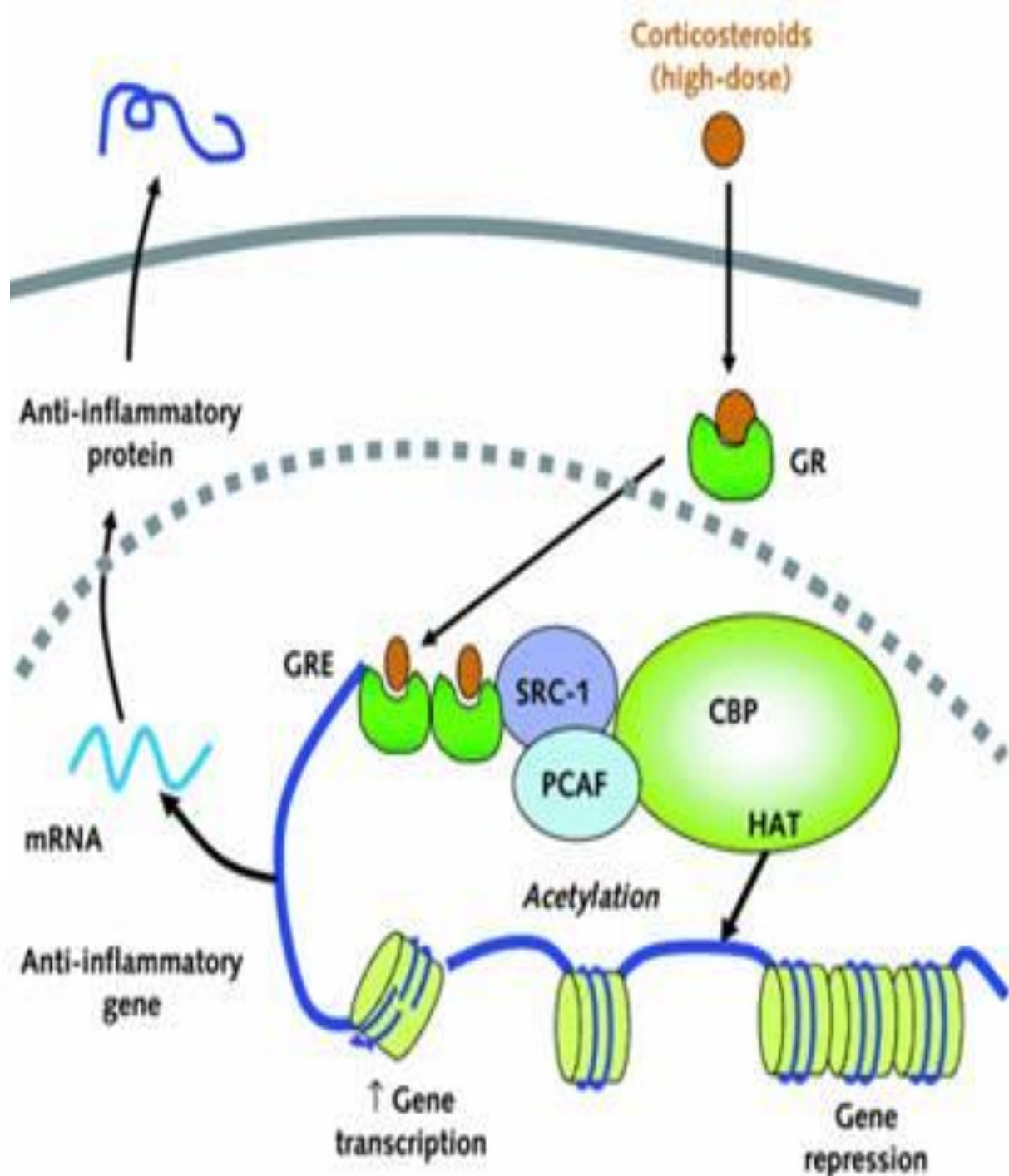
Η ακετυλίωση των ιστονών επιτελείται από συνενεργοποιητές (co-activators), που έχουν δράση ακετυλοτρανσφεράσης (HAT), ενώ η απακετυλίωση επιτελείται από συνκαταστολείς (co-repressors) που έχουν δράση απακυλάσης (HDACs).

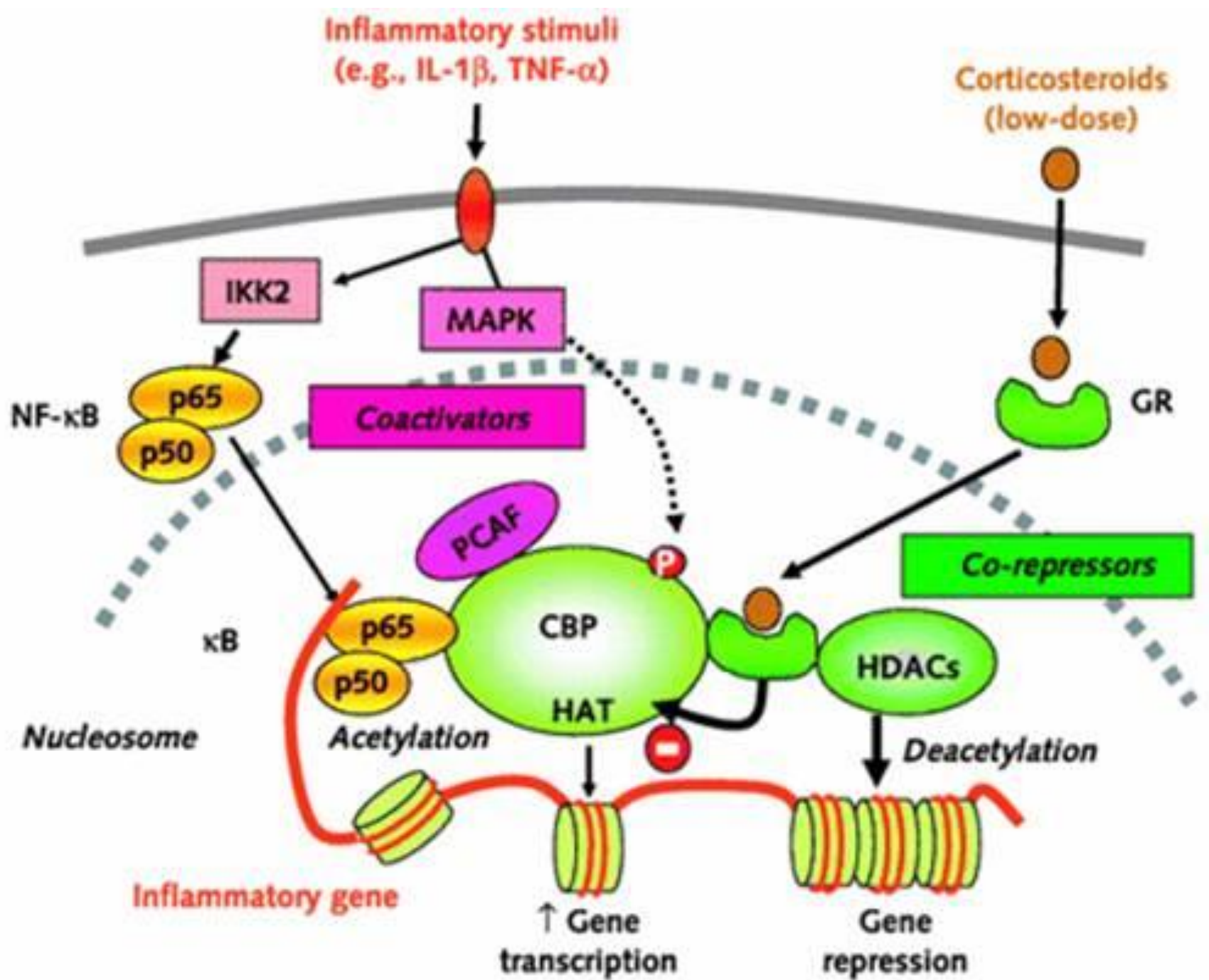
(Από: P. J. Barnes, I. M. Adcock, How do corticosteroids work in asthma, Ann Intern Med. 2003;139:359-370)



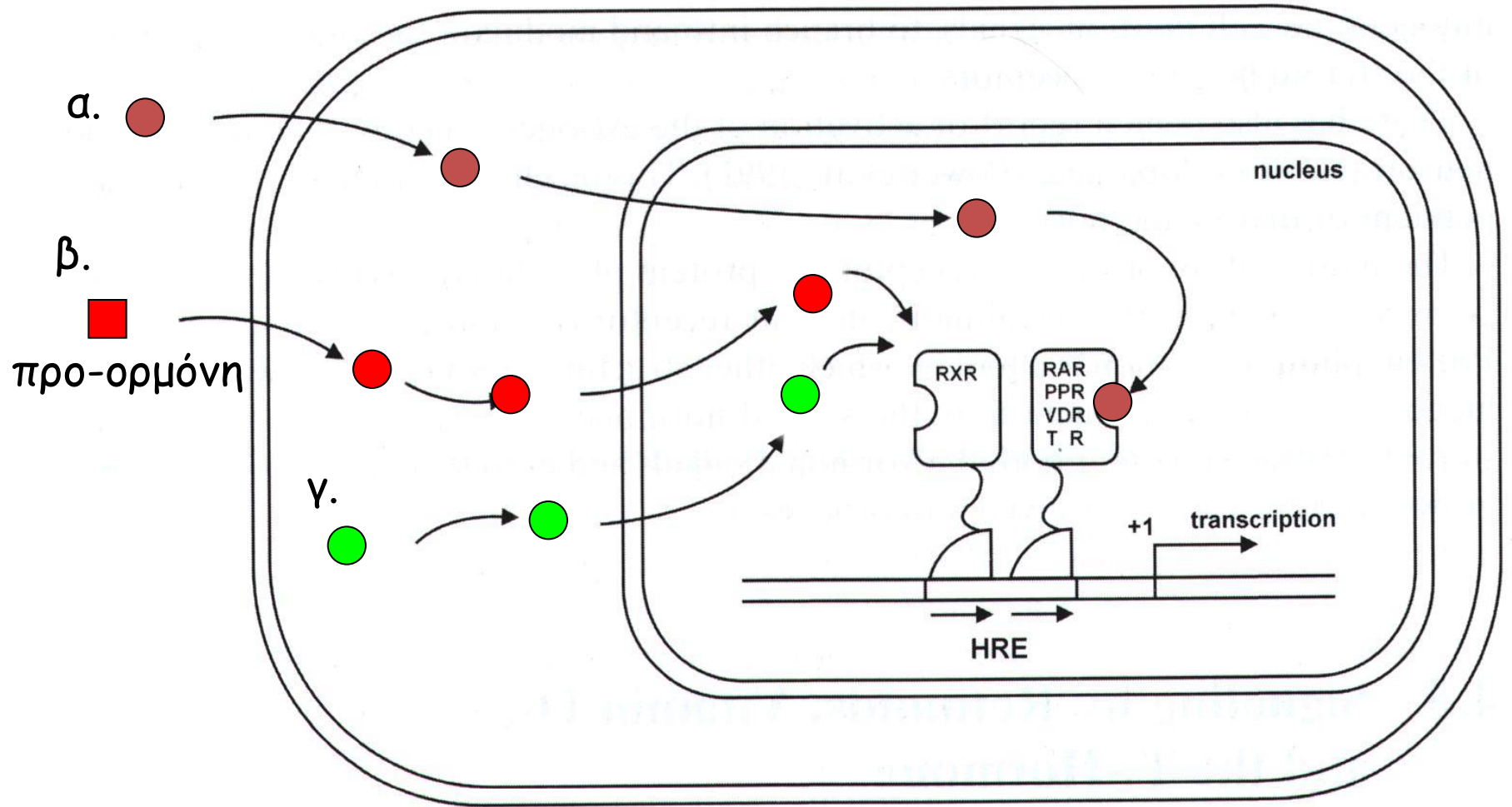
Επαγωγή έκφρασης αντιφλεγμονωδών γονιδίων από τα κορτικοστεροειδή.

Τα κορτικοστεροειδή διαπερνούν την μεμβράνη, προσδένονται σε κυτταροπλασματικούς υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, μεταφέρονται στον πυρήνα, διμερίζονται, προσδένονται σε ειδικές περιοχές, γνωστές ως GRE, του υποκινητή γονιδίων ανταποκρινόμενων σε στεροειδή, επάγουν την ενεργοποίηση παραγόντων όπως, CBP και PCAF, οι οποίοι ακετυλιώνουν τις ιστόνες και επάγουν την μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν αντιφλεγμονώδεις πρωτεΐνες



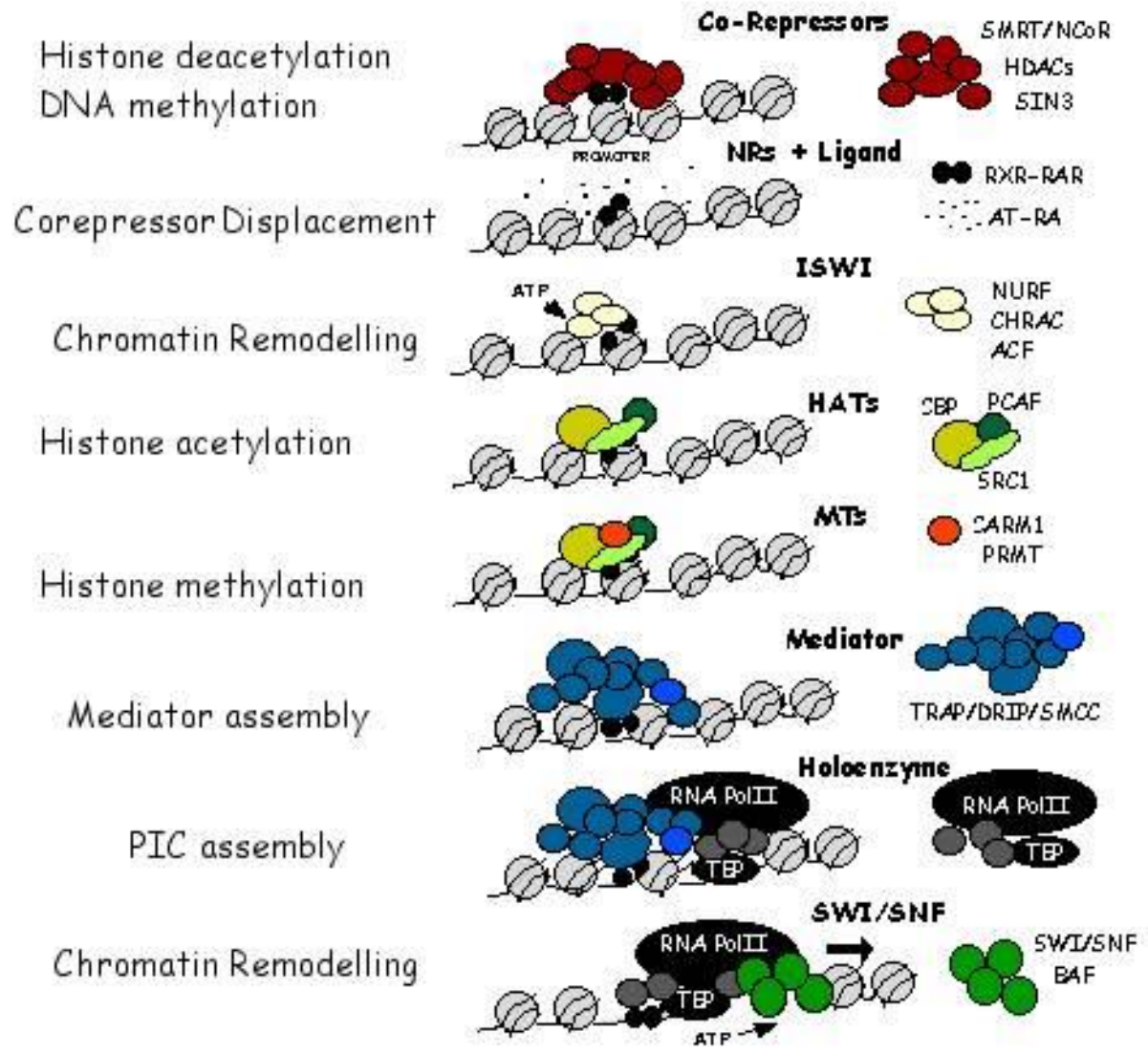


Τρόπος δράσης των υποδοχέων ρετινοϊκού οξέος (RXR), Βιταμίνης D₃ και Θυρεοειδούς ορμόνης T₃



Συνρρυθμιστές των Πυρηνικών Υποδοχέων

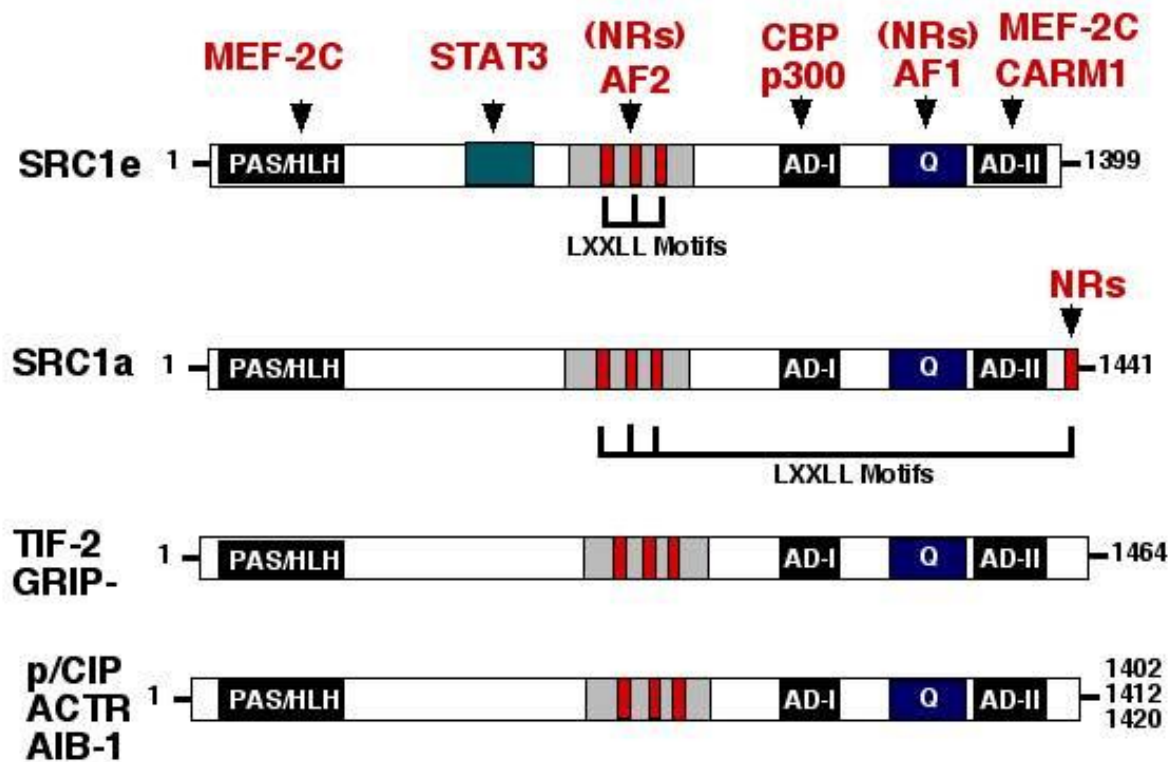
Ligand Induced Transcription

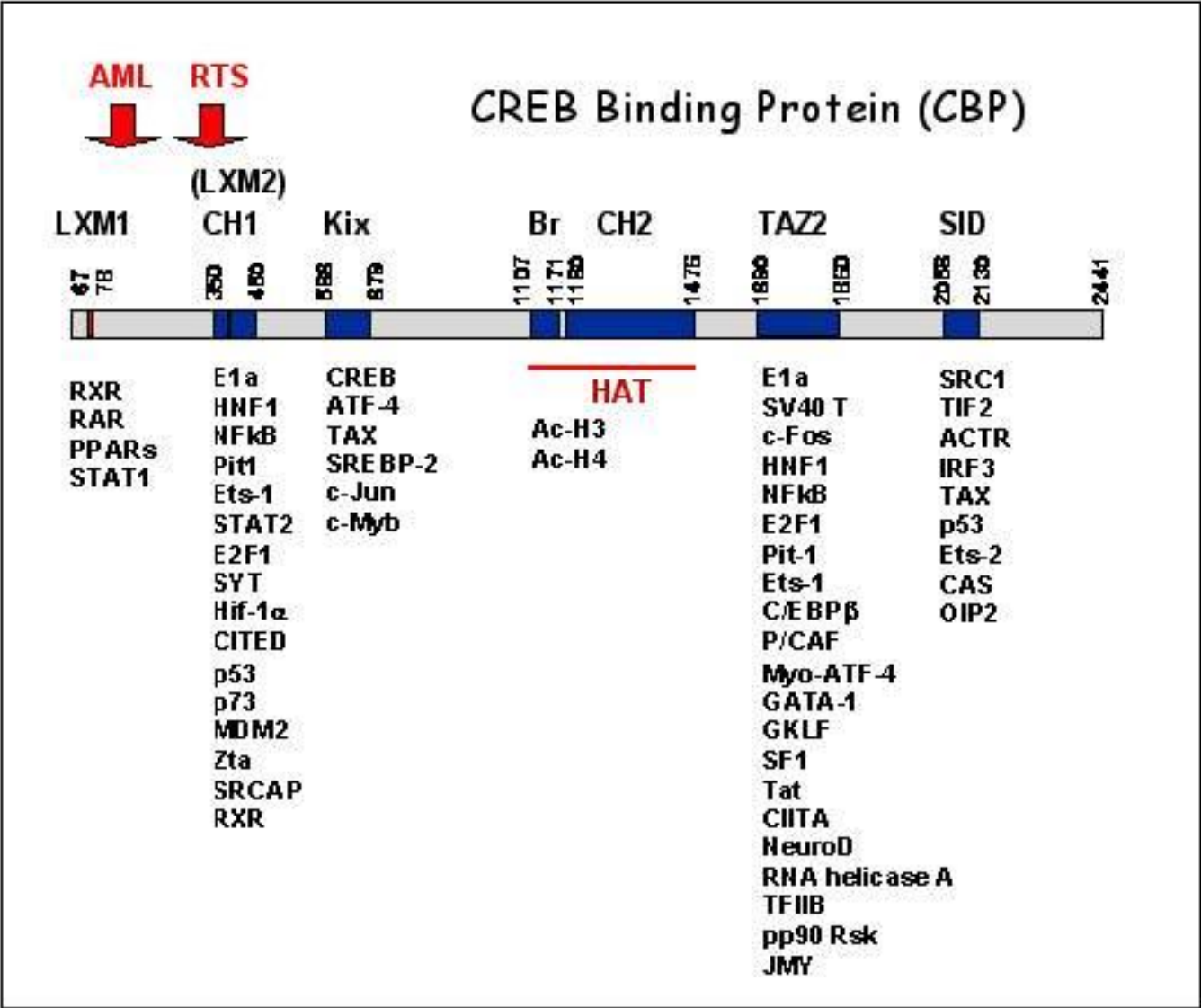


α) Οικογένεια p160

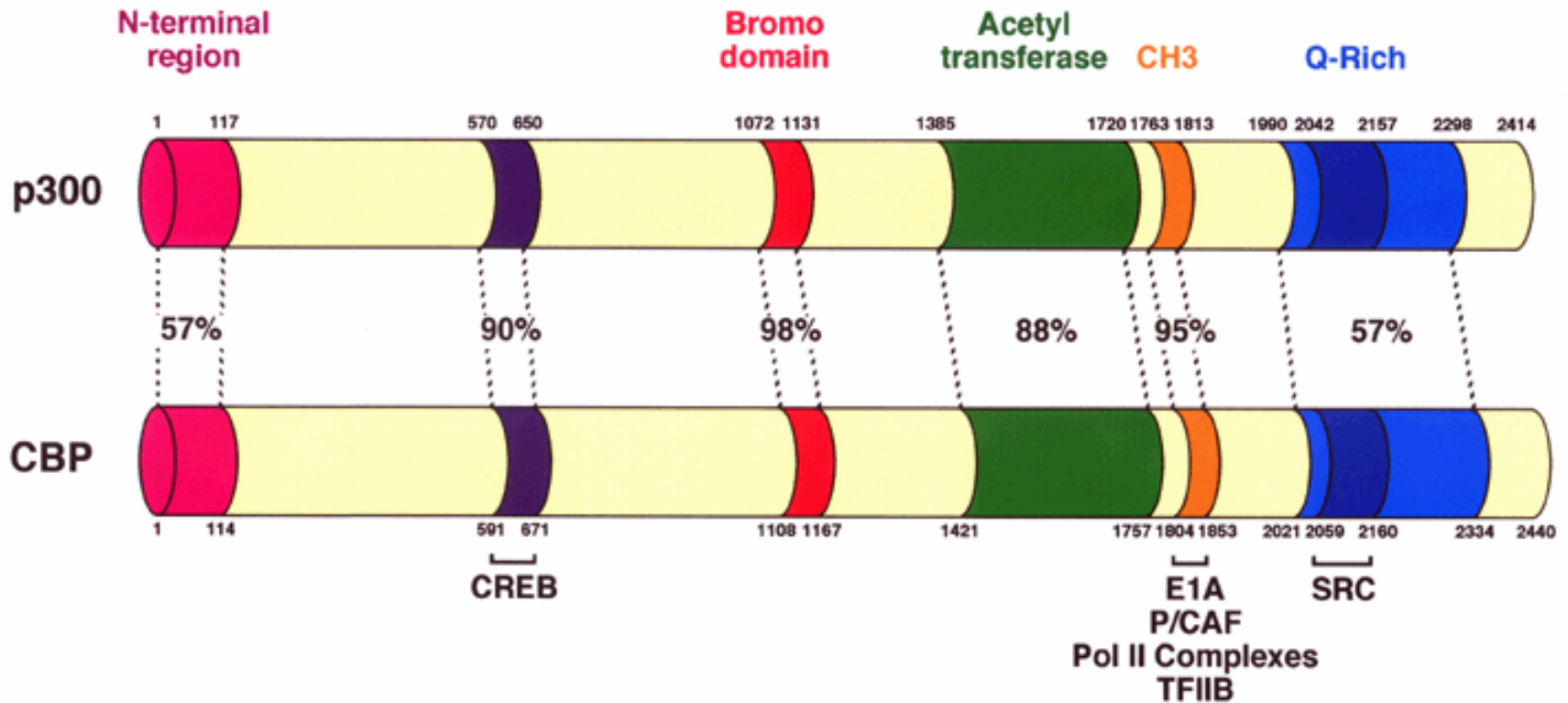
- Οι p160 επηρεάζονται από φωσφορυλίωση.

p160 CoActivators





p300 and CBP: Transcriptional Coactivator Proteins

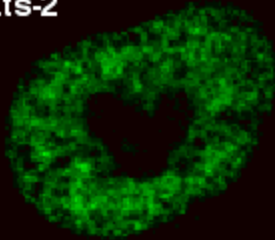


Overall Identity 63%
Overall Similarity 75%

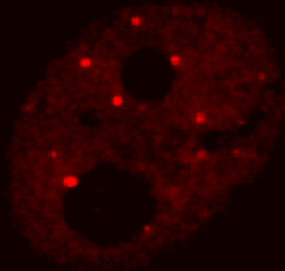
Ποντίκια που στερούνται τις CBP/p300 πεθαίνουν νωρίς στην εμβρυογένεση

Subcellular Localisation of Transcriptional Coactivators

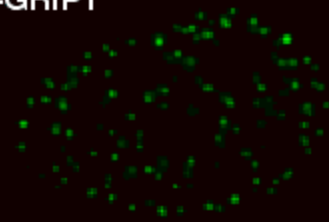
Ets-2



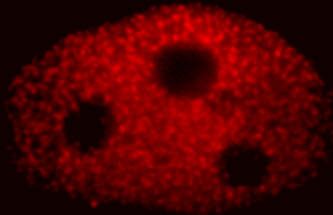
CBP



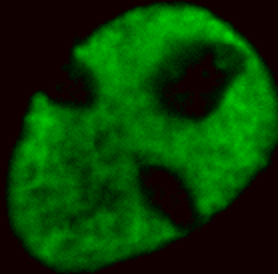
HA-GRIP1



p300



TRAP220



FLAG-SRC1

