

Scaffold Protein: the Molecular Glue in Signal Transduction

Ni Fu-Tai^{1)*}, Li Yong²⁾

(¹⁾Siping Normal College, Jilin 136000, China; ²⁾Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract There exists a special kind protein, lacking intrinsic enzymatic activity, in signal transduction system, termed scaffold protein. It has ability of binding two or more proteins simultaneously. It permits signal transduction in a specific and efficient manner by binding functionally related proteins into a signalosome.

Key words scaffold protein, signal transduction, MAPK pathway

* Corresponding author. Tel: 86-10-68272105, E-mail: liyong@nic.bmi.ac.cn

Received: September 18, 2000 Accepted: November 3, 2000

Smads 蛋白及其介导的 TGF- β 胞内信号传导

赵俊芳 刘 成 刘成海

(上海中医药大学肝病研究所, 上海 200032)

转化生长因子 β (TGF- β) 具有广泛的生物学效应, 其信号传导通路一直是研究热点。最近发现, Smads 蛋白是 TGF- β 受体 (T β R) 复合物的下游蛋白, 可将信号从胞膜直接转至胞核。Smads 蛋白家族分为三类: 受体调节性 Smads (the receptor-regulated Smads, R-Smads), 主要有 Smad1、2、3、5, 有不同于其他二类 Smads 的特异性丝氨酸基序, 可被活化的 T β R I 识别, 是 T β R 复合物的下游; 公用 Smads (the common Smads, Co-Smads), 目前在哺乳动物发现的有 Smad4, 是必需的信号中转分子; 抑制性 Smads (the inhibitory Smads, I-Smads), 主要有 Smad6、7, 也可与 T β R I 结合, 且作用更强, 因而可与 R-Smads 竞争与 T β R 的结合。Smads 蛋白家族中参与 TGF- β 信号传导的有 Smad2、3、4、7。Smads 蛋白与 T β R I 接触并继而受激酶活化的关键在于 Smad 锚着蛋白——SARA (Smad anchor for receptor activation) 蛋白的作用。SARA 蛋白有两个特殊结构域: 一是含双锌指结构的 FYVE 结构域, 其可与磷脂酰-肌醇-3-磷酸高度特异性结合, 从而调节胞内蛋白质与胞膜的相互作用; 另一为 Smad 结合域 (Smad binding domain, SBD), 可与未活化的 Smad2/3 直接、特异性结合。此外 SARA 蛋白的 C 端可与 T β R I 直接结合。这样使得

T β R I-SARA-Smad 复合体形成, T β R I 激酶使 Smad2/3 活化, 后者继而与复合体解离并与 Smad4 形成杂聚体, 进入细胞核, 通过三种方式调节转录: 直接与 DNA 结合, 这经由靶基因启动区特异性的 Smad 结合元件 (Smad binding elements, SBE) 而实现, 现已发现在 VII 型胶原、JunB、PAI-1 及 Smad7 基因启动区均有 SBE; 与其他转录因子如 fos/jun、TFE3、ATF2、PEBP2/CBF 等协同作用以调节转录, 这一途径在某些效应中是必需的; 与转录复合活化物如 p300/CBP 或复合抑制物如 TGIF、c-Ski、SnoN 结合, 以激活或抑制转录。SARA 在 TGF- β 经 Smads 胞内信号传导中起了起始作用, 其基因突变可导致 Smad 异常, 进而强烈抑制信号传导。但新近又有研究发现 Smad3 介导的 TGF β 信号传导可无需 SARA 蛋白的转运, 其机制不明。在 Smads 通路中, 受体蛋白激酶的促磷酸化起了正性调节作用, 而泛素-蛋白酶体通路 (ubiquitin-proteasome pathway) 起了负反馈调节作用。通过泛素的标记与蛋白酶体使活化 Smads 降解, TGF β 使其自身胞内信号终止。除正、负调节外, Smad7 作为 TGF- β 的早期即刻基因作用靶点, 起了自身负反馈调节作用。