

Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

李涛, 周竞, 吴焕淦, 施茵

■背景资料

上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的发生是一个涉及多基因、多步骤、多阶段的复杂过程。在EMT形成过程中,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)被认为是最强的促EMT因子, TGF- β 1能启动TGF- β 1/Smads通路等多条通路介导EMT,而Smads蛋白作为该通路中的主要下游效应分子,可将TGF- β 1信号从细胞膜受体转入核内,通过对相关靶基因的转录促使EMT相关分子的表达,介导EMT发生。

李涛, 周竞, 上海中医药大学岳阳临床医学院 上海市 201203

吴焕淦, 施茵, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

李涛, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的相关研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81473757, 81674069; 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2015CB554500。

作者贡献分布: 本文综述由李涛与周竞完成; 吴焕淦与施茵负责审核指导。

通讯作者: 施茵, 主任医师, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. flysy0636@163.com
电话: 8621-64383910

收稿日期: 2017-04-05
修回日期: 2017-04-17
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-18

Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF- β 1/Smads pathway

Tao Li, Jing Zhou, Huan-Gan Wu, Yin Shi

Tao Li, Jing Zhou, Yueyang Clinical Medical School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Huan-Gan Wu, Yin Shi, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473757 and No. 81674069; National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554500.

Correspondence to: Yin Shi, Chief Physician, Shanghai

Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. flysy0636@163.com

Received: 2017-04-05

Revised: 2017-04-17

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-18

Abstract

Epithelial mesenchymal transition (EMT) is a dynamic, reversible process. It can improve tissue development and wound healing and promote the development, invasion, and metastasis of malignant epithelial tumors. Smads, major signal transducer proteins in cells, play a direct role in signal transduction of many members of the transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) superfamily, and have many biological activities, such as regulating cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Now, we have had a better understanding of the structures and functions of Smads, and they are supposed to be associated with TGF- β 1/Smads-mediated EMT and the development of some diseases in humans, such as organ fibrosis, hypertrophic scar, and cancer. This review elaborates the roles of Smads in regulating TGF- β 1/Smads-mediated EMT, aiming to make a further understanding of the mechanism of Smads in regulating EMT.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Smads; Transforming growth factor- β 1; Epithelial mesenchymal transition

■同行评议者

禄韶英, 博士, 副教授, 硕士生导师, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

Li T, Zhou J, Wu HG, Shi Y. Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF- β 1/Smads pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1572-1578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1572.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1572>

摘要

上皮间质转化(epithelialmesenchymal transition, EMT)是一个动态的、可逆的过程,可以促进组织发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生、侵袭和转移,已成为当前研究的热点。Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白,直接参与转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)超家族中许多成员的信号转导,发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动。随着对Smads蛋白结构与功能的不断认识,日渐发现由Smads参与的TGF- β 1/Smads通路所介导的EMT与人类的某些疾病(器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等)密切相关。本文简要综述了Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中的作用,以期对Smads参与调控EMT有更进一步的认知。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Smads; 转化生长因子 β 1; 上皮间质转化

核心提要: 本文以Smads蛋白为切入点,通过转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)/Smads通路中相关Smads蛋白的不同磷酸化机制进行论述,认为Smads信号转导蛋白以其独特的生物学结构和生物学特性,在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化的发生与发展中扮演着至关重要的作用。

李涛, 周竞, 吴焕淦, 施茵. Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1572-1578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1572.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1572>

0 引言

上皮间质转化(epithelialmesenchymal transition, EMT)的发生是一个涉及多基因、多步骤、多阶段的复杂过程,它是指上皮细胞在形态学上发生向成纤维细胞或间质细胞表型的转变并获得迁移的能力。EMT是胚胎发育中的一个基本过程,它使得在特殊部位产生的上皮

细胞从上皮组织分离并迁移到其他位置,是正常发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生的基础^[1]。在EMT形成过程中,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)被认为是最强的促EMT因子,它是一种具有多种生物学效应的多肽类细胞因子,在多种组织细胞诸如肠道中免疫细胞(肥大细胞、树突状细胞、T细胞等)和非免疫细胞(上皮细胞、间质细胞等)都可分泌TGF- β 1,其除介导EMT之外,还参与多种生物学过程,如细胞增殖、分化、迁移、凋亡以及细胞外基质的生成等等。而Smads蛋白是TGF- β 1信号通路中主要的下游效应分子,是将TGF- β 1的信号从细胞膜受体转入核内的重要转导蛋白,Smads和TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路,Smads蛋白通过被TGF- β 1及其受体磷酸化来调节相关基因的表达,促进EMT发生^[2]。本文拟对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中的作用作一简要综述,以期对Smads参与调控EMT有更进一步的认知。

1 Smads蛋白生物学特性

Smads蛋白最早在无脊椎动物果蝇(Mad)和秀丽隐杆线虫(Sma)中通过基因筛查发现,名称来源于Drosophila mothers against dpp (Mad)C. elegans Sma(Sma)的融合^[3]。Derynck等^[4]将参与TGF- β 1信号细胞内传导的不同动物和人的相关蛋白统称为Smads信号蛋白家族^[5]。

1.1 Smads蛋白分类 目前已发现9种Smads家庭成员,包括脊椎动物和果蝇、秀丽隐杆线虫^[6]。它分为3个亚群即受体调控Smads(R-Smads)、介质共用Smad(Co-Smad)、抑制性Smads(I-Smads);其中受体调控Smads(R-Smads)又包括5种,即Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8,它们共同的特点是在C端含SSXS结构,但其路径是特异的,能被特异的丝氨酸激酶I型受体磷酸化,其活性随着不同的丝氨酸激酶活性差异而改变^[7]。

而介质共用Smad(Co-Smad)只有1种,即Smad4,但对于Co-Smad目前发现了两种高度相关的Smads即Smad4和Smad4 β ,后者被证实仅存在于爪蟾中^[6],因此,对于Smad4的研究更具意义。Smad4与其它Smads家族成员相比在结构上有明显的差异,它的C端不含有SSXS结构,所以不能特异性调节信号传导^[8],但却能与Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8结

■ 研究前沿

EMT是一个动态的、可逆的过程,可以促进组织发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生、侵袭和转移,已成为当前研究的热点。Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白,与TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路,是介导EMT发生的一条重要信号通路。通过对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中作用的关注,将会对与EMT有关的各种疾病有更进一步的认知。

■ 相关报道

Moustakas等对溃疡性结肠炎和克罗恩病肠道中的Smads水平进行评估,发现磷酸化的Smad3明显降低而Smad7则明显升高.提示Smads蛋白功能异常,特别是Smad3、7表达异常与炎症性肠病在抗炎过程中的作用丧失密切相关.

合并激活与之相关的特异基因.

抑制性Smads(I-Smads)包括Smad6和Smad7.这类Smads蛋白与前两类Smads蛋白相比,既没有C端的SSXS结构,也不能协同相应蛋白激活特异基因,但它们却直接能与配体活化的T β R I受体结合,进而阻碍TGF- β 1信号的传导^[9].

1.2 Smads蛋白结构与生物学效应 Smads蛋白的生物学作用似乎不包含任何内在酶活性,它可通过TGF- β 1和骨形态生成蛋白信号通路以及蛋白质与蛋白质、蛋白质与DNA之间的相互作用来发挥生物学效应^[10]. Smads蛋白包含3个不同的区域,即在N端的MH1域(mad homology domain-1)、C端的MH2域(mad homology domain-2)结构域,以及两者之间的一个由多个氨基酸序列排列、长度可变的连接域^[11].在所有的smads蛋白中MH2域是高度保守的,只有在R-Smads和Co-Smad中MH1域是高度保守的.由于R-smads的MH2域包含-SSXS-受体磷酸化位点,MH2域一旦被受体磷酸化,发生形态变化从MH1域中分离出来,产生信号级联放大反应^[12].此外,MH1域是介导Smads的重要结构,特别是MH1域可以直接结合到DNA,从而促进了Smads与DNA结合的多元关联^[13].

随着对Smads蛋白结构与功能的不断认识,日渐发现其与人类的某些疾病密切相关,尤其是在器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等方面^[14].过度表达R-Smad或Co-Smad可以支持纤维化和疤痕发展,抑制上皮细胞和活化成纤维细胞,由此可见,这些Smads蛋白对不同类型的细胞具有双向调控作用^[15].R-Smad或Co-Smad在导致肝、肾、肺间质纤维化疾病中出现过度间质基质积累而影响器官功能^[16,17],当间质基质积累在皮肤,则可形成肥厚性疤痕^[18].同样,I-Smad基因表达的抑制也能导致组织纤维化^[19].相反,增加I-Smad基因表达可以抑制TGF- β 超家族依赖的信号转导和阻止组织纤维化.Smad7-腺病毒存在于气管内,可以限制Smad2的磷酸化,抑制Smad2/Smad4复合物的形成,从而防止肺纤维化^[20].

2 Smads蛋白在TGF- β 1信号通路中的作用

Smads蛋白是TGF- β 1信号通路中下游主要的效应分子,TGF- β 1信号通路的转导过程需要各组分精准的调控.在各种理化损伤因子的刺激

下,TGF- β 1表达大大增加,同时其各型受体也被激活处于“致敏状态”^[21].TGF- β 1通过活化配体依赖的活性丝氨酸/苏氨酸激酶异二聚体结合,使T β R II受体磷酸化,并引起T β R I受体磷酸化而活化.Smad2和3可通过SARA(SARA是Smads锚着蛋白,可与Smad2/3直接结合,募集Smad2/3至TGF- β 1受体,是TGF- β 1信号通路中的重要衔接蛋白)被活化的T β R I受体直接磷酸化,磷酸化的Smads2/3与Smad4结合形成复合物,进入细胞核,并在核内与各种转录因子结合参与调控相关靶基因转录,抑制促炎细胞因子分泌,下调炎症反应^[22].与此同时,抑制性Smads(I-Smads)又可以被促炎细胞因子上调,通过与T β R I受体直接结合来阻止Smads2、3的磷酸化^[23].Moustakas等^[23]曾对溃疡性结肠炎和克罗恩病肠道中的Smads水平进行评估,发现磷酸化的Smad3明显降低而Smad7则明显升高.因此,不难发现Smads蛋白功能异常,特别是Smad3、7表达异常与炎症性肠病在抗炎过程中的作用丧失密切相关.

3 Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

EMT是由上皮细胞失去极性和细胞间连接,获得间质细胞所具有的可塑性、移动性以及侵袭和抗凋亡能力,从而表现出与间质细胞相近特性的过程.这种细胞生物学过程发生在胚胎学、创伤愈合、器官组织纤维化以及肿瘤发生与转移等病理生理学方面,是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要的生物学过程^[24].

细胞表型的改变是EMT最为显著的特征.研究表明,伴随EMT过程,通过免疫荧光显示上皮表型的标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、闭锁蛋白1和细胞角蛋白(Cytokeratin)等表达下降,而与此相反,间质表型的标志物波形蛋白(Vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、N-cad等表达明显上调^[25].肠道黏膜具有高度极化、分化的上皮细胞类型,它不仅有屏障作用,可阻止外来抗原、致病原的侵入,也是肠黏膜免疫细胞发生、分化的主要部位,更重要的是肠上皮细胞可以调节肠黏膜表面固有和获得性免疫,提供早期信号对细菌侵袭宿主的炎症反应进行应答,使其表达多种细胞因子及其受体,在肠上皮发生EMT时,主要表现为肠上皮细胞失去

细胞极性, 同时失去其细胞间的紧密连接形态, 进而转变为排列松散的梭形间质细胞; 使得原有肠上皮细胞表面的E-cad、Cytokeratin丧失, 转变为间质细胞表型如 α -SMA、成纤维细胞特异蛋白1, 并分泌大量细胞外基质, 同时具有较强的运动和转移能力^[26]。

损伤组织细胞获得迁移性表型是EMT发生过程中的另一重要特征^[27]。损伤的组织细胞会释放如TGF- β 1、表皮生长因子等细胞因子, 这些细胞因子可激活多条信号通路, 而TGF- β 1信号通路则是其中的一条重要信号通路^[28]。

TGF- β 1属于TGF- β 超家族中的3种亚型之一, 主要表达在上皮细胞、成纤维细胞、造血细胞、平滑肌细胞中, 它是表达最丰富且与EMT联系最为紧密的亚型^[29]。大多数细胞的细胞膜表面存在有TGF- β 1的3种不同跨膜受体, 但以I型(T β R I)及II型(T β R II)受体为主, TGF- β 1能启动TGF- β 1/Smads通路、TGF- β 1/MAPK通路等多条通路介导EMT的发生与发展^[25]。而在TGF- β 1/Smads通路中, Smads蛋白是将TGF- β 1信号从细胞膜受体转入到细胞核过程中最重要的信号转导蛋白, 因此与TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路^[30]。在有TGF- β 1的情况下, II型受体激酶使I型受体磷酸化, 继而激活细胞对TGF- β 1的应答反应。TGF- β 1诱导的受体复合体的激活通过将Smad2和Smad3的C-末端磷酸化而使其激活, 之后磷酸化的Smad2/3与Smad4形成三聚体, 并转移至细胞核中, 它们与DNA结合从而激活或抑制目的基因的转录。由此可见, Smad2/3与Smad4结合后便成为TGF- β 1诱导EMT的转录调节剂。相反, Smad6和Smad7抑制了由Smads调控的受体激活^[31-35]。因此, 作为TGF- β 1信号下传的第一个信号分子, Smad2/3在TGF- β 1/Smads通路中发挥重要作用, 从此通路入手深入研究这些Smads蛋白的作用机制, 对进一步认识EMT有着重要意义。

Li等^[36]研究发现, 人类肺癌的EMT发生以及Smad2、Smad3蛋白的乙酰化与肺癌组织中A549细胞的负调控作用密切相关。对于人类肺癌的研究还发现, 在EGCG治疗中Smad2和Smad3的转录活动明显减少, 继而导致EMT标记基因表达水平的下降, 同时研究结果揭示了一个新的抑制机制-TGF- β 1通过抑制人类肺癌细胞中的p300/CBP诱导EMT^[37]。

Bae等^[38]和Lan等^[39]研究发现, EMT可以发生在肾小管细胞外基质的合成中, TGF- β 1在EMT引起的肾纤维化过程中发挥重要作用。有研究发现, Smad3是晶状体上皮细胞和肾小管上皮细胞的损伤型EMT所必须的信号^[40]。Furukawa等^[41]发现, 大量的纤维胶原蛋白发生基因和EMT标记物(α -SMA和E-cad等)依赖于Smad3, Smad3可直接通过作用DNA的序列实现目标基因的调节。Inazaki等^[42]和Sato等^[43]研究发现, 敲除Smad3可以阻抑EMT, 在单侧输尿管阻塞中Smad3的缺失延缓了肾纤维化、炎症以及凋亡, 证明了Smad3在EMT导致的纤维化中扮演至关重要的角色。

Smad4在TGF- β 超家族的信号转导途径中处于中枢地位, Smad4与各种不同的Smads蛋白协同作用, 是信号转导中的关键环节, 因此, 对于EMT的发生与发展具有重要意义^[44]。Smad4最早是由Hahn等^[45]在1996年研究胰腺癌时发现, 当时命名为DPC4(homozygously deleted in pancreatic carcinoma, locus4), 是位于人类染色体18q21.1上的抑癌基因。在Smad4缺陷的人类结肠癌细胞SW480中, Smad4能诱导E-cad和P-cad的表达, 重建了上皮形态^[46]。法国国家癌症中心和国家癌症研究所的研究发现, TIF1 γ 和Smad4可以在乳腺上皮细胞中对EMT进行拮抗调节^[47]。Morsut等^[48]发现, Smad4信号转导蛋白的负反馈调节能够实现TGF- β 1诱导乳腺上皮细胞EMT。

抑制性的Smad7在信号转导过程中, 通过抑制Smad2、Smad3的磷酸化, 实现对TGF- β 1信号通路的抑制性调控作用^[24]。Smad7最初是作为原癌基因的分离和TGF- β 1的介质, 现已证明, Smad7的过度表达可以促进EMT的发生^[49-51]。Wang等^[52]在食管鳞状细胞癌早期侵袭和转移的过程中发现, Smad7可以检测mir-424-5p特定靶基因, 通过Smad7信号通路与EMT的相关机制降低鳞癌细胞的侵袭和转移。刘磊等^[53]通过应用免疫组化检测Smad7、E-cad和Vimentin在胆管癌组织中的表达, 发现E-cad表达缺失而Vimentin表达增加, 且与Smad7蛋白的表达具有一定的相关性, 认为随着肿瘤进程的发展, EMT现象越明显, Smad7蛋白的表达量也越来越多, 与胆管癌的恶性进程有关, 研究证实了在胆管癌中发生了EMT现象。但Zhu等^[54]研究则发现相反的现象, 观察到Smad7的表达增加会

■创新盘点

本文以Smads蛋白为切入点, 对其蛋白结构与生物学效应以及在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生机制中的研究概况进行简要介绍。随着今后对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生中的作用机制的不断深入研究, 必将为揭示Smads参与调控EMT有更进一步的认识。

应用要点

Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白, 通过TGF- β 1等多条通路发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动, 随着对其所介导的EMT与人类的某些疾病如器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等的不断深入研究, 必将为Smads蛋白所参与介导的相关信号通路的进一步认识与EMT有关的各种疾病提供广阔的应用前景。

抑制TGF- β 1诱导的酒精性肝损伤中EMT过程。

4 结语

Smads信号转导蛋白在EMT中的调控机制极其复杂, 当TGF- β 1与其受体结合后, 导致受体调控蛋白即R-Smads(Smad2/3)磷酸化, 并与Smad4形成复合物转入细胞核, 通过对相关靶基因的转录促使EMT相关分子的表达, 从而介导EMT发生。本文是以Smads蛋白为切入点, 对其在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生机制中的研究进行了简要介绍。

虽然目前对于Smads蛋白的研究有了重大进展, 但仍有诸多问题亟待解决, 如是否可以通过Smads蛋白所参与介导的相关信号通路来进一步认识与EMT有关的各种疾病; Smads在细胞核内是如何结合DNA调控转录的。总之, 目前对于Smads蛋白结构与功能的研究现状的了解, 也仅仅是涉及EMT这一领域的一小部分, 而随着对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生中的作用机制的不断深入研究, 必将为揭示Smads参与调控EMT有更进一步的认识。

5 参考文献

- 1 Talbot LJ, Bhattacharya SD, Kuo PC. Epithelial-mesenchymal transition, the tumor microenvironment, and metastatic behavior of epithelial malignancies. *Int J Biochem Mol Biol* 2012; 3: 117-136 [PMID: 22773954]
- 2 Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76-83 [PMID: 12548199 DOI: 10.1067/mob.2003.118]
- 3 Liu T, Feng XH. Regulation of TGF-beta signalling by protein phosphatases. *Biochem J* 2010; 430: 191-198 [PMID: 20704570 DOI: 10.1042/BJ20100427]
- 4 Derynck R, Gelbart WM, Harland RM, Heldin CH, Kern SE, Massagué J, Melton DA, Mlodzik M, Padgett RW, Roberts AB, Smith J, Thomsen GH, Vogelstein B, Wang XF. Nomenclature: vertebrate mediators of TGFbeta family signals. *Cell* 1996; 87: 173 [PMID: 8861901 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81335-5]
- 5 Dong C, Li Z, Alvarez R, Feng XH, Goldschmidt-Clermont PJ. Microtubule binding to Smads may regulate TGF beta activity. *Mol Cell* 2000; 5: 27-34 [PMID: 10678166 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80400-1]
- 6 Massagué J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J* 2000; 19: 1745-1754 [PMID: 10775259 DOI: 10.1093/emboj/19.8.1745]

- 7 Sapkota G, Knockaert M, Alarcón C, Montalvo E, Brivanlou AH, Massagué J. Dephosphorylation of the linker regions of Smad1 and Smad2/3 by small C-terminal domain phosphatases has distinct outcomes for bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta pathways. *J Biol Chem* 2006; 281: 40412-40419 [PMID: 17085434 DOI: 10.1074/jbc.M610172200]
- 8 Chen X, Rubock MJ, Whitman M. A transcriptional partner for MAD proteins in TGF-beta signalling. *Nature* 1996; 383: 691-696 [PMID: 8878477 DOI: 10.1038/383691a0]
- 9 Zhang Y, Feng X, We R, Derynck R. Receptor-associated Mad homologues synergize as effectors of the TGF-beta response. *Nature* 1996; 383: 168-172 [PMID: 8774881 DOI: 10.1038/383168a0]
- 10 Liu F, Hata A, Baker JC, Doody J, Cárcamo J, Harland RM, Massagué J. A human Mad protein acting as a BMP-regulated transcriptional activator. *Nature* 1996; 381: 620-623 [PMID: 8637600 DOI: 10.1038/381620a0]
- 11 Shi Y, Wang YF, Jayaraman L, Yang H, Massagué J, Pavletich NP. Crystal structure of a Smad MH1 domain bound to DNA: insights on DNA binding in TGF-beta signaling. *Cell* 1998; 94: 585-594 [PMID: 9741623 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81600-1]
- 12 Hata A, Lo RS, Wotton D, Lagna G, Massagué J. Mutations increasing autoinhibition inactivate tumour suppressors Smad2 and Smad4. *Nature* 1997; 388: 82-87 [PMID: 9214507 DOI: 10.1038/40424]
- 13 Makkar P, Metpally RP, Sangadala S, Reddy BV. Modeling and analysis of MH1 domain of Smads and their interaction with promoter DNA sequence motif. *J Mol Graph Model* 2009; 27: 803-812 [PMID: 19157940 DOI: 10.1016/j.jmgm.2008.12.003]
- 14 Jayaraman L, Massagué J. Distinct oligomeric states of SMAD proteins in the transforming growth factor-beta pathway. *J Biol Chem* 2000; 275: 40710-40717 [PMID: 11018029 DOI: 10.1074/jbc.M005799200]
- 15 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584 [PMID: 14534577 DOI: 10.1038/nature02006]
- 16 Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-2810 [PMID: 16322555 DOI: 10.1101/gad.1350705]
- 17 Ulloa L, Doody J, Massagué J. Inhibition of transforming growth factor-beta/SMAD signalling by the interferon-gamma/STAT pathway. *Nature* 1999; 397: 710-713 [PMID: 10067896 DOI: 10.1038/17826]
- 18 Heldin CH, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 166-176 [PMID: 19237272 DOI: 10.1016/j.ceb.2009.01.021]
- 19 Nakao A, Imamura T, Souchelnytskyi S, Kawabata M, Ishisaki A, Oeda E, Tamaki K, Hanai J, Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4. *EMBO J* 1997; 16: 5353-5362 [PMID: 9311995 DOI: 10.1093/emboj/16.17.5353]

- 20 Bals R, Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 2004; 23: 327-333 [PMID: 14979512 DOI: 10.1183/09031936.03.00098803]
- 21 Wakefield LM, Hill CS. Beyond TGF β : roles of other TGF β superfamily members in cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 328-341 [PMID: 23612460 DOI: 10.1038/nrc3500]
- 22 Koinuma D, Tsutsumi S, Kamimura N, Taniguchi H, Miyazawa K, Sunamura M, Imamura T, Miyazono K, Aburatani H. Chromatin immunoprecipitation on microarray analysis of Smad2/3 binding sites reveals roles of ETS1 and TFAP2A in transforming growth factor beta signaling. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 172-186 [PMID: 18955504 DOI: 10.1128/MCB.01038-08]
- 23 Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci* 2001; 114: 4359-4369 [PMID: 11792802]
- 24 Fiocchi C. TGF-beta/Smad signaling defects in inflammatory bowel disease: mechanisms and possible novel therapies for chronic inflammation. *J Clin Invest* 2001; 108: 523-526 [PMID: 11518725 DOI: 10.1172/JCI13863]
- 25 Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 2014: 149185 [PMID: 24901008 DOI: 10.1155/2014/149185]
- 26 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- 27 Zhao X, Fan J, Zhi F, Li A, Li C, Berger AE, Boorgula MP, Barkataki S, Courneya JP, Chen Y, Barnes KC, Cheadle C. Mobilization of epithelial mesenchymal transition genes distinguishes active from inactive lesional tissue in patients with ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4615-4624 [PMID: 26034135 DOI: 10.1093/hmg/ddv192]
- 28 Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8: 432-446 [PMID: 14708552 DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00493.x]
- 29 Shook D, Keller R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. *Mech Dev* 2003; 120: 1351-1383 [PMID: 14623443 DOI: 10.1016/j.mod.2003.06.005]
- 30 Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-129 [PMID: 11586292 DOI: 10.1038/ng1001-117]
- 31 Tian M, Neil JR, Schiemann WP. Transforming growth factor- β and the hallmarks of cancer. *Cell Signal* 2011; 23: 951-962 [PMID: 20940046 DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.015]
- 32 Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9: pii a022145 [PMID: 27920038 DOI: 10.1101/cshperspect.a022145]
- 33 Hinck AP, Mueller TD, Springer TA. Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: pii a022103 [PMID: 27638177 DOI: 10.1101/cshperspect.a022103]
- 34 Ross S, Hill CS. How the Smads regulate transcription. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 383-408 [PMID: 18061509 DOI: 10.1016/j.biocel.2007.09.006]
- 35 Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci* 2004; 35: 83-92 [PMID: 15265520 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.12.006]
- 36 Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- β 2/Smad2 and TGF- β 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line. *Exp Eye Res* 2011; 92: 173-179 [PMID: 21276793 DOI: 10.1016/j.exer.2011.01.009]
- 37 Xie JL, Qi SH, Pan S, Xu YB, Li TZ, Liu XS, Liu P. Expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts in response to transforming growth factor beta1. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1216-1224; discussion 1224-1225 [PMID: 18616749 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34261.x]
- 38 Bae E, Kim SJ, Hong S, Liu F, Ooshima A. Smad3 linker phosphorylation attenuates Smad3 transcriptional activity and TGF- β 1/Smad3-induced epithelial-mesenchymal transition in renal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 427: 593-599 [PMID: 23022526 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.103]
- 39 Lan HY, Chung AC. TGF- β /Smad signaling in kidney disease. *Semin Nephrol* 2012; 32: 236-243 [PMID: 22835454 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.04.002]
- 40 Piek E, Moustakas A, Kurisaki A, Heldin CH, ten Dijke P. TGF-(beta) type I receptor/ALK-5 and Smad proteins mediate epithelial to mesenchymal transdifferentiation in NMuMG breast epithelial cells. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 24): 4557-4568 [PMID: 10574705]
- 41 Furukawa F, Matsuzaki K, Mori S, Tahashi Y, Yoshida K, Sugano Y, Yamagata H, Matsushita M, Seki T, Inagaki Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Inoue K. p38 MAPK mediates fibrogenic signal through Smad3 phosphorylation in rat myofibroblasts. *Hepatology* 2003; 38: 879-889 [PMID: 14512875 DOI: 10.1053/jhep.2003.50384]
- 42 Inazaki K, Kanamaru Y, Kojima Y, Sueyoshi N, Okumura K, Kaneko K, Yamashiro Y, Ogawa H, Nakao A. Smad3 deficiency attenuates renal fibrosis, inflammation, and apoptosis after unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2004; 66: 597-604 [PMID: 15253712 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00779.x]
- 43 Sato M, Muragaki Y, Saika S, Roberts AB, Ooshima A. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1486-1494 [PMID: 14617750 DOI: 10.1172/JCI19270]
- 44 Baburajendran N, Jauch R, Tan CY, Narasimhan K,

■名词解释

Smads蛋白名称来源于Drosophila mothers against dpp (Mad) C. elegans Sma(Sma)的融合, 包括9种Smads家庭成员。Smads蛋白与TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路, 通过与TGF- β 1的受体结合而磷酸化, 最终进入细胞核, 并在核内与各种转录因子结合参与调控相关靶基因的转录。

同行评价

Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白,直接参与TGF- β 超家族中许多成员的信号转导,发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动。本文综述了Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中的作用,能使读者对Smads参与调控EMT有一定的认识。

- Kolatkar PR. Structural basis for the cooperative DNA recognition by Smad4 MH1 dimers. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 8213-8222 [PMID: 21724602 DOI: 10.1093/nar/gkr500]
- 45 Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353 [PMID: 8553070 DOI: 10.1126/science.271.5247.350]
- 46 Demagny H, Araki T, De Robertis EM. The tumor suppressor Smad4/DPC4 is regulated by phosphorylations that integrate FGF, Wnt, and TGF- β signaling. *Cell Rep* 2014; 9: 688-700 [PMID: 25373906 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.020]
- 47 Hesling C, Fattet L, Teyre G, Jury D, Gonzalo P, Lopez J, Vanbelle C, Morel AP, Gillet G, Mikaelian I, Rimokh R. Antagonistic regulation of EMT by TIF1 γ and Smad4 in mammary epithelial cells. *EMBO Rep* 2011; 12: 665-672 [PMID: 21597466 DOI: 10.1038/embor.2011.78]
- 48 Morsut L, Yan KP, Enzo E, Aragona M, Soligo SM, Wendling O, Mark M, Khetchoumian K, Bressan G, Chambon P, Dupont S, Losson R, Piccolo S. Negative control of Smad activity by ectoderm/Tif1 γ patterns the mammalian embryo. *Development* 2010; 137: 2571-2578 [PMID: 20573697 DOI: 10.1242/dev.053801]
- 49 Yan X, Zhang J, Pan L, Wang P, Xue H, Zhang L, Gao X, Zhao X, Ning Y, Chen YG. TSC-22 promotes transforming growth factor β -mediated cardiac myofibroblast differentiation by antagonizing Smad7 activity. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 3700-3709 [PMID: 21791611 DOI: 10.1128/MCB.05448-11]
- 50 Krampert M, Chirasani SR, Wachs FP, Aigner R, Bogdahn U, Yingling JM, Heldin CH, Aigner L, Heuchel R. Smad7 regulates the adult neural stem/progenitor cell pool in a transforming growth factor beta- and bone morphogenetic protein-independent manner. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 3685-3694 [PMID: 20479122 DOI: 10.1128/MCB.00434-09]
- 51 Katz LH, Li Y, Chen JS, Muñoz NM, Majumdar A, Chen J, Mishra L. Targeting TGF- β signaling in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17: 743-760 [PMID: 23651053 DOI: 10.1517/14728222.2013.782287]
- 52 Wang F, Wang J, Yang X, Chen D, Wang L. MiR-424-5p participates in esophageal squamous cell carcinoma invasion and metastasis via SMAD7 pathway mediated EMT. *Diagn Pathol* 2016; 11: 88 [PMID: 27628042 DOI: 10.1186/s13000-016-0536-9]
- 53 刘磊, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放, 邵峰, 张传海, 周杭城. 胆管癌组织Smad7表达预后价值分析. *中华肿瘤防治杂志* 2012; 19: 1651-1655
- 54 Zhu L, Wang L, Wang X, Luo X, Yang L, Zhang R, Yin H, Xie D, Pan Y, Chen Y. Hepatic deletion of Smad7 in mouse leads to spontaneous liver dysfunction and aggravates alcoholic liver injury. *PLoS One* 2011; 6: e17415 [PMID: 21386907 DOI: 10.1371/journal.pone.0017415]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

