

Prof. dr hab. Antoni Więdłocha

Streszczenie wykładu:

FIBROBLASTYCZNY CZYNNIK WZROSTU – FILOGENEZA I MECHANIZM PRZEKAZYWANIA SYGNAŁU

Czynniki wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factors*, FGFs) należą do rodziny homologicznych polipeptydów o wysokim powinowactwie do heparyny/proteoglikanów heparanosiarczanowych (*heparan sulphate proteoglycans*, HSPG) i szerokim spektrum aktywności biologicznej wobec różnorodnych typów komórek. Ludzki genom koduje 22 białka należące do tej rodziny.

FGF zostały po raz pierwszy wyizolowane z mózgu wołowego, jako czynniki białkowe o aktywności stymulującej proliferację fibroblastów 3T3 w hodowlach *in vitro*. U kręgowców masy cząsteczkowe poznanych czynników wzrostu fibroblastów wahają się od 17 do 34 kDa. Struktura FGF składa się z 12 antyrównoległych włókien β , tworzących cylindryczny motyw β -koniczynki – jedno z najbardziej podstawowych motywów zwinięcia białek. FGF zostały także wykryte u bezkręgowców, m. in. nicienia (*C. elegans*), owadów (*D. melanogaster*) oraz prostych strunowców i szkarłupni. Domena białkowa podobna do FGF została zidentyfikowana natomiast w białkach gąbek i wiciowców. Przypuszcza się, że ewolucja rodziny FGF i ich receptorów przebiegała równolegle z ewolucją złożoności *metazoa*, szczególnie zaś w okresie ewolucji strunowców.

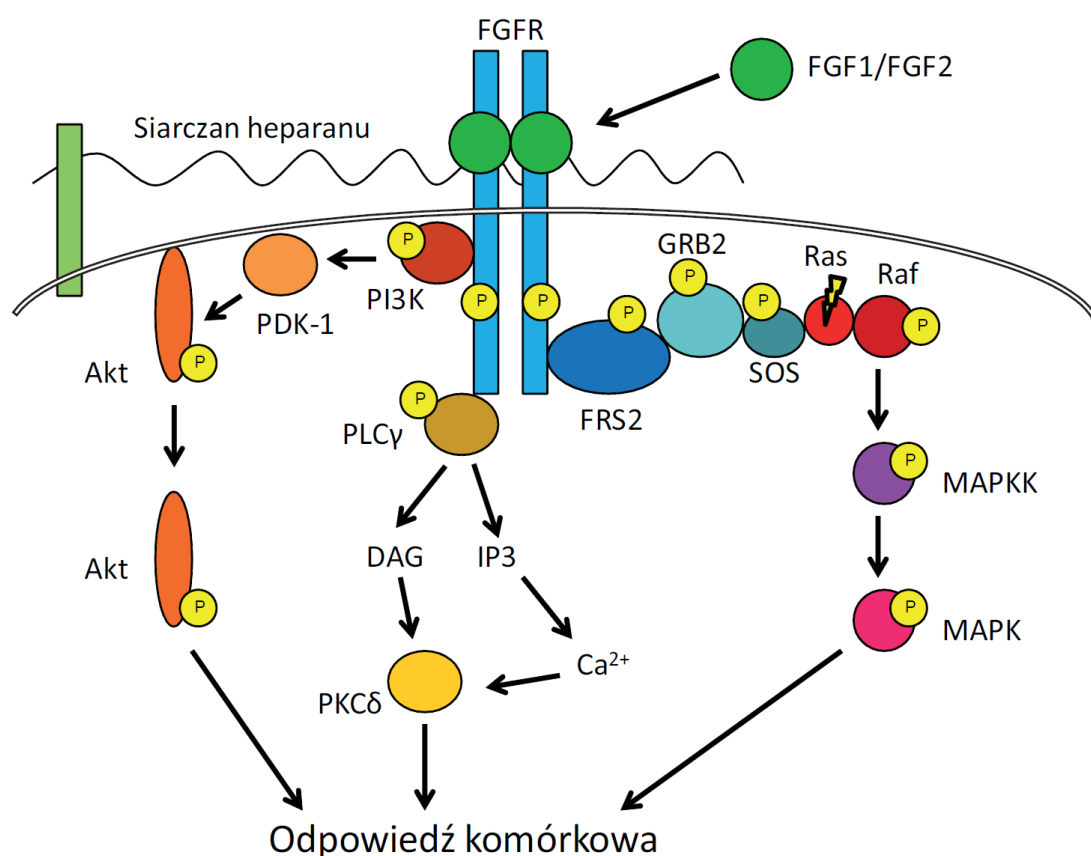
FGF regulują podstawowe odpowiedzi komórkowe, takie jak: pozytywna lub negatywna regulacja proliferacji, różnicowanie, indukowana śmierć komórki, migracje komórek oraz metabolizm. Rodzina czynników wzrostu fibroblastów wyewoluowała jako system regulujący rozwój kręgowców, kontrolując fundamentalne procesy, zachodzące podczas embriogenezy i rozwoju płodowego. W życiu dojrzałego organizmu pełni kluczową rolę w regulacji homeostazy tkanek, regulując np. angiogenezę oraz procesy regeneracyjne.

Wśród FGF wyróżniamy czynniki wzrostowe o charakterze parakrynnym. Jest to najliczniejsza grupa pośród białek tej rodziny. Ponadto wyróżniamy jeszcze FGF o aktywności endokrynej (FGF19, FGF21, FGF23) oraz intrakrynej – białka wyłącznie wewnątrzkomórkowe, nie wydzielane na zewnątrz komórki (FGF11-14).

Parakrynnne czynniki wzrostu fibroblastów wiążą się swoiście z czterema homologicznymi receptorami komórkowymi, stanowiącymi małą rodzinę transmembranowych polipeptydów (*fibroblast growth factor receptors*, FGFRs), posiadających cytoplazmatyczną domenę o aktywności kinazy tyrozynowej. Oddziaływując z FGFR czynniki te uruchamiają wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału, które determinują aktywność biologiczną kompleksu ligand-receptor oraz rodzaj odpowiedzi komórkowej. Przyłączenie się FGF do zewnątrzkomórkowej domeny receptora wywołuje jego dimeryzację, doprowadzając do aktywacji i transfosforylacji reszt tyrozyny obecnych w wewnątrzkomórkowych domenach katalitycznych (kinaz tyrozynowych). W ten sposób fosfotyrozyny stają się miejscami wiązania dla różnych białek sygnałowych i adaptorowych, prowadząc do aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału, m. in. fosfolipazy C γ i kinazy białkowej C (szlak

PLC γ /PKC), kinazy fosfatydyloinozytolu i kinazy Akt (szlak PI3K/Akt), a także białka Ras i kaskady kinaz aktywowanych przez sygnały mitogenne (szlak Ras/MAPK). Aktywacja tych kinaz prowadzi do przemieszczenia sygnału do jądra komórkowego i regulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za dany rodzaj odpowiedzi komórki na FGF.

Zaburzenia w ekspresji białek FGF skutkują m. in. nadaktywnością FGFR, co prowadzi do rozwoju wielu chorób, włączając nowotwory (np. rak gruczołu sutkowego oraz krokowego, rak płuc, nowotwory mózgu czy nerki). Z tego powodu FGF i ich receptory stały się molekularnymi celami przy opracowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych.



Rysunek 1. Schemat przedstawiający aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych przez FGF1 i FGF2, czynników wzrostowych o charakterze parakrynnym.