



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β В ПАТОЛОГИИ И НОРМЕ

Асадова Феруза Джума кизи

*Ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
Самаркандского государственного медицинского университета*

Ортикова Юлдузхон Одилхон кизи

*Студентка факультета медицинской профилактики
Самаркандского государственного медицинского университета*

Аннотация

Данная работа представляет собой обзор функциональных аспектов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в нормальных и патологических условиях. Введение рассматривает значение TGF- β в регуляции клеточных процессов и основную цель обзора - анализ функциональных аспектов TGF- β в различных биологических контекстах. Работа освещает роль TGF- β в нормальных биологических процессах, таких как регуляция клеточного цикла, участие в дифференциации клеток, развитие тканей и органов, а также влияние на иммунную систему. Далее рассмотрены патологические изменения при дисрегуляции TGF- β , включая связь с онкогенезом, фиброзом, хроническими заболеваниями и воспалением. Затем представлены молекулярные механизмы действия TGF- β в клетке, включая сигнальные пути и взаимодействие с рецепторами. Обзор завершается анализом терапевтического потенциала TGF- β и вызовов, с которыми сталкиваются исследователи и клиницисты. Работа подводит итоги по функциональным аспектам TGF- β и обсуждает перспективы будущих исследований в данной области.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста- β , TGF- β , сигнальные пути, рецепторы, клеточный цикл, дифференциация клеток, онкогенез, фиброз, иммунная система, молекулярные механизмы, терапевтический потенциал.

FUNCTIONAL ASPECTS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β IN
PATHOLOGY AND NORMAL PHYSIOLOGY



Abstract

This paper provides a comprehensive review of the functional aspects of transforming growth factor-beta (TGF- β) in both normal and pathological conditions. The introduction explores the significance of TGF- β in regulating cellular processes, with the primary aim of analyzing its functional aspects in various biological contexts. The review elucidates the role of TGF- β in normal biological processes, such as cell cycle regulation, participation in cell differentiation, tissue and organ development, and its influence on the immune system. Subsequently, pathological alterations associated with TGF- β dysregulation, including its connection to oncogenesis, fibrosis, chronic diseases, and inflammation, are examined. The paper then delves into the molecular mechanisms of TGF- β action within the cell, encompassing signaling pathways and interactions with receptors. The review concludes with an analysis of the therapeutic potential of TGF- β and the challenges faced by researchers and clinicians. The paper summarizes key findings on the functional aspects of TGF- β and discusses future research prospects in this field.

Keywords: transforming growth factor-beta, TGF- β , signaling pathways, receptors, cell cycle, cell differentiation, oncogenesis, fibrosis, immune system, molecular mechanisms, therapeutic potential.

Введение

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) представляет собой ключевую биологическую молекулу, играющую существенную роль в регуляции различных клеточных процессов и биологических функций у многих организмов. Являясь членом семейства цитокинов, TGF- β обладает уникальной способностью контролировать клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и образование экстрацеллюлярной матрицы. Этот фактор роста активно вовлечен в различные физиологические и патологические процессы, такие как развитие эмбриона, регенерация тканей, иммунные реакции и формирование опухолей [6]. Систематическое понимание молекулярных механизмов действия TGF- β становится все более важным в контексте развития новых методов лечения различных заболеваний, включая онкологические заболевания и хронические воспалительные процессы. Этот фактор роста обладает двойственной природой, способной одновременно ингибировать и стимулировать клеточные процессы в зависимости от контекста и наличия других сигнальных путей.



Цель настоящего исследования состоит в детальном рассмотрении роли и механизмов действия трансформирующего фактора роста- β в клеточных процессах, сфокусировавшись на его влиянии на развитие различных патологий.

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) - важнейший биологический сигнал, регулирующий различные клеточные процессы. Он препятствует продвижению клеток по клеточному циклу, контролирует их пролиферацию и влияет на дифференцировку клеток. TGF- β выполняет двойную функцию в иммунной системе, одновременно стимулируя и подавляя иммунные реакции для поддержания баланса. Он активирует иммунные механизмы, стимулируя защитные реакции, и контролирует чрезмерное воспаление, регулируя иммунологический баланс. TGF- β также играет важную роль в регенерации и ремоделировании тканей, способствуя формированию внеклеточного матрикса и регулируя фиброз. Однако дисрегуляция TGF- β может способствовать развитию таких заболеваний, как рак, фиброз и аутоиммунные расстройства. Поэтому точное регулирование TGF- β необходимо для поддержания здоровья и потенциального терапевтического применения [3,7].

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) играет ключевую роль в нормальной биологии, регулируя дифференциацию клеток и ориентируя их развитие в организме. Этот фактор роста влияет на судьбу клеток, подавляя дифференциацию эпителиальных клеток и стимулируя мезенхимальную дифференциацию, что существенно важно для различных биологических процессов, включая эмбриональное развитие и регенерацию тканей. Также, TGF- β активно участвует в формировании и развитии органов, контролируя процессы клеточной дифференциации и морфогенеза. Важную роль он играет в регуляции стволовых клеток, воздействуя на их самообновление и дифференциацию, что приобретает практическое значение в области медицины и регенеративной медицины [2,4].

Общим результатом участия TGF- β в дифференциации клеток является создание баланса и контроля в процессах развития и поддержания тканевой гомеостазии. Недавние исследования продолжают расширять наше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этих процессов, что в свою очередь может обеспечить новые стратегии в лечении заболеваний и регенеративной медицине.

Дисрегуляция трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) тесно связана с патологическими изменениями, связанными с воспалением и



иммунодефицитами. Нарушения в сигнальном пути TGF- β могут вызывать imbalance в иммунном ответе, приводить к хроническому воспалению и повышать уязвимость организма к инфекциям [5].

TGF- β играет роль в регуляции пролиферации и активации различных клеток иммунной системы. При дисрегуляции этот баланс может смещаться в сторону чрезмерной активации или, наоборот, подавления иммунного ответа, что создает предпосылки для развития воспалительных и иммунодефицитных состояний [1].

TGF- β обладает свойствами регулятора воспалительных ответов. Дисрегуляция этого фактора может сопровождаться усилением воспалительных процессов, что может привести к хроническим воспалительным заболеваниям, таким как ревматоидный артрит или воспалительные болезни кишечника.

TGF- β играет решающую роль в формировании баланса между различными подпопуляциями T-лимфоцитов, включая регуляторные T-лимфоциты. Дисрегуляция этого процесса может влиять на иммунную толерантность и способствовать развитию иммунодефицитных состояний.

Воспаление, связанное с дисрегуляцией TGF- β , может способствовать ремоделированию тканей, приводя к изменениям в их структуре и функции. Этот процесс может содействовать развитию патологий в различных органах [10,14].

TGF- β является ключевым элементом контроля иммунного равновесия. Дисрегуляция этого фактора может нарушить баланс между противовоспалительными и провоспалительными механизмами, что может привести к длительным и непродуктивным воспалительным состояниям.

Понимание взаимосвязи TGF- β с воспалением и иммунодефицитами имеет важное значение для разработки стратегий лечения и профилактики иммунных расстройств. Исследования в этой области обещают расширить наши возможности в лечении хронических воспалительных заболеваний и иммунодефицитных состояний.

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) в клетке осуществляет своё воздействие через сложные сигнальные пути, регулирующие различные клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференциация, апоптоз, и клеточная адгезия. Сигнальные пути TGF- β представляют собой интегрированный механизм, включающий в себя множество белков и рецепторов, а их активация запускает цепочку биохимических событий [24].



На начальном этапе сигнального пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) происходит связывание TGF- β с высокоаффинными рецепторами типа II (TGF- β RII). Это взаимодействие приводит к фосфорилированию рецепторов типа II и их активации. Фосфорилированный TGF- β RII образует комплекс с рецепторами типа I (TGF- β RI), что вызывает их фосфорилирование и последующую активацию. Активированные рецепторы далее передают сигнал внутриклеточно, влияя на различные клеточные процессы. Этот строго регулируемый процесс на уровне рецепторов является фундаментальным для модуляции сигнального пути TGF- β и его разнообразного влияния на поведение клеток, развитие тканей и поддержание гомеостаза [20].

После активации высокоаффинных рецепторов типа II (TGF- β RII) они фосфорилируют рецепторы типа I (TGF- β RI). Фосфорилированные TGF- β RI приобретают киназную активность и способность фосфорилировать различные целевые белки внутри клетки. Этот последующий этап в сигнальном пути TGF- β активирует каскад реакций, включая воздействие на молекулярные механизмы, регулирующие клеточные функции. Фосфорилированные белки могут модулировать генную экспрессию и влиять на разнообразные клеточные процессы, включая регуляцию клеточного цикла, дифференциацию, и другие биологически важные функции. Этот сложный механизм играет ключевую роль в передаче сигнала TGF- β и влияет на клеточные ответы на это важное биологическое вещество [11,22].

В дальнейшем, фосфорилированные рецепторы типа I (TGF- β RI) фосфорилируют смады — ключевые медиаторы сигнального пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Фосфорилированные смады затем образуют комплексы с другими смадами, создавая тем самым молекулярные комплексы, которые регулируют передачу сигнала от рецепторов до ядра клетки. Этот процесс является ключевым моментом в трансдукции сигнала TGF- β , где активированные смады аккумулируются в ядре клетки и взаимодействуют с транскрипционными факторами, регулируя тем самым экспрессию генов и влияя на клеточные функции. Такая тщательная регуляция сигнального пути обеспечивает точный и сбалансированный ответ клеток на TGF- β [23].

Сигнальный путь TGF- β включает в себя перемещение активированных smad-комплексов в ядро, где они взаимодействуют с факторами транскрипции, регулируя экспрессию генов. Этот процесс направлен на изменение



функционального состояния клетки. Путь регулирует экспрессию генов-мишеней, влияя на контроль клеточного цикла, дифференцировку и апоптоз. Изменение экспрессии генов - основной механизм, с помощью которого TGF- β влияет на клеточные функции и биологические процессы. Чтобы предотвратить чрезмерную активацию пути, существуют механизмы отрицательной обратной связи, такие как белки-ингибиторы и факторы, ослабляющие сигнальный путь. Эти механизмы помогают сбалансировать и точно настроить клеточный ответ на TGF- β , поддерживая гомеостаз и предотвращая чрезмерную сигнализацию [13].

Понимание молекулярных механизмов сигнальных путей TGF- β в клетке является ключевым для раскрытия его роли в различных физиологических и патологических процессах, а также для разработки стратегий лечения заболеваний, связанных с дисрегуляцией этого фактора роста.

Регуляция экспрессии генов под действием трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) включает в себя несколько молекулярных механизмов, которые контролируют, какие гены активируются или репрессируются в ответ на этот сигнал. Факторы транскрипции семейства Smad играют важнейшую роль в сигнальном пути TGF- β , мигрируя в клеточное ядро для взаимодействия с факторами транскрипции, что в конечном итоге определяет клеточный ответ на TGF- β . TGF- β также взаимодействует с активаторами транскрипции, такими как Smad4, усиливая сигнал и контролируя активацию генов, связанных с такими клеточными процессами, как дифференцировка и пролиферация. Сигнализация TGF- β влияет на экспрессию микроРНК (miRNA), которые регулируют стабильность и трансляцию мРНК, обеспечивая дополнительный контроль над экспрессией генов. Путь TGF- β также изменяет хроматин, чтобы изменить доступность генов для факторов транскрипции. Кроме того, TGF- β регулирует клеточный цикл, контролируя экспрессию генов, участвующих в делении клеток, обеспечивая жесткий контроль над клеточной пролиферацией. Для предотвращения чрезмерной активации TGF- β -пути существуют механизмы отрицательной обратной связи и белки-ингибиторы [15,25].

Разработка препаратов, модулирующих активность трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), является перспективным направлением развития лекарственных средств. Ингибиторы TGF- β обладают потенциальными терапевтическими преимуществами при лечении таких заболеваний, как фиброз, рак и воспалительные заболевания, хотя чрезмерное ингибирование может привести к негативным последствиям. Другой подход - специфическая



модуляция smads, которые являются ключевыми медиаторами сигнального пути TGF- β . Это может обеспечить более точный контроль над сигнальными путями и минимизировать побочные эффекты. В онкологии TGF- β играет двойную роль, выступая в качестве ингибитора роста на ранних стадиях, но способствуя прогрессированию опухоли на более поздних. Разработка препаратов, способных избирательно воздействовать на TGF- β в зависимости от контекста, является сложной задачей. Еще одной проблемой является тканевая специфичность, поскольку TGF- β может оказывать различное действие в разных тканях. Минимизация побочных эффектов, таких как нарушение заживления ран и повышенная восприимчивость к инфекциям, имеет решающее значение при разработке лекарств. В целом разработка препаратов, модулирующих TGF- β , требует тщательного рассмотрения вопроса о соотношении терапевтических преимуществ и потенциальных рисков [8,9,16].

Клиническое применение модуляции трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) открывает широкие возможности для лечения заболеваний, однако существуют трудности, которые необходимо преодолеть. Во-первых, действие TGF- β зависит от конкретной ситуации: в одних случаях он подавляет рост клеток, в других - стимулирует миграцию и инвазию. Это препятствует разработке универсальных стратегий лечения. Во-вторых, ингибиторы TGF- β могут иметь токсичные побочные эффекты, нарушая процесс заживления, повышая восприимчивость к инфекциям и риск развития опухолей [12,19]. Разработка препаратов, эффективно модулирующих TGF- β и при этом минимизирующих эти эффекты, является сложной задачей. В-третьих, разработка ингибиторов сталкивается с препятствиями, связанными с тканевой специфичностью и балансом между ингибированием патологических процессов и сохранением нормальных функций. В онкологии TGF- β может как подавлять, так и стимулировать рост опухолей, что делает сложным разработку эффективного подхода для различных типов и стадий рака. [18,21]. Для преодоления этих проблем необходимы индивидуальные подходы, учитывающие генетические, молекулярные и контекстуальные особенности каждого пациента. Кроме того, необходимы долгосрочные исследования, чтобы понять эффективность и безопасность TGF- β -модулирующих препаратов. Несмотря на существующие проблемы, продолжающиеся исследования и инновационные подходы могут привести к созданию эффективных стратегий лечения, включая интеллектуальные методы терапии,



способные дифференцировать TGF- β в зависимости от условий и потребностей пациента [17].

Заключение

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) играет важную роль в онтогенезе, регулируя рост и развитие тканей и органов. Он также влияет на клеточный цикл, дифференциацию и специализацию клеток, и поддерживает гомеостаз. TGF- β оказывает влияние на морфогенез и ремоделирование тканей, а также на иммунную систему, участвуя в иммунологической толерантности и регуляции воспаления. Несоответствие в функционировании TGF- β связано с различными патологическими изменениями, включая фиброз, хронические заболевания и иммунодефициты. Понимание молекулярных механизмов TGF- β включает сложные сигнальные пути и регуляцию экспрессии генов. Будущие исследования в этой области включают понимание контекстуальной зависимости, модулирование молекулярных путей, разработку тканеспецифических терапий и изучение роли TGF- β в онкологии и иммунотерапии. Углубление знаний о TGF- β поможет улучшить понимание физиологии клеток и откроет новые возможности для терапевтических подходов в медицине.

Литература

1. Вербо Е. В., Крайтор А. С. Концепция патогенеза остеорадионекроза челюстей //Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2018. – №. 1. – С. 65-70.
2. Гришина А. Ю. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА //Молодая фармация-потенциал будущего. – 2023. – С. 76-81.
3. Гунин А. Г., Голубцова Н. Н. Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) в коже человека в процессе старения //Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32. – №. 1-2. – С. 12-19.
4. Корж Н. А. и др. Инновационные методы оптимизации регенерации кости: обогащенная тромбоцитами плазма (сообщение 1)(обзор литературы) //Ортопедия, травматология и протезирование. – 2017. – №. 3. – С. 123-135.
5. Костюнина, Варвара Григорьевна. "РОЛЬ ПЕПТИДА TGF- β В РАЗВИТИИ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ." *ИННОВАЦИИ* 43: 814-830.



6. Тимофеев Е. В. и др. Активность трансформирующего фактора роста- β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью //Педиатр. – 2019. – Т. 10. – №. 1. – С. 48-55.
7. Черных В. В. и др. Особенности содержания трансформирующих факторов роста-бета 1, 2, 3 (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме //Офтальмохирургия. – 2019. – №. 2. – С. 13-17.
8. Ahmadi A. et al. Transforming growth factor- β signaling: tumorigenesis and targeting for cancer therapy //Journal of cellular physiology. – 2019. – Т. 234. – №. 8. – С. 12173-12187.
9. Akhurst R. J. Targeting TGF- β signaling for therapeutic gain //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – Т. 9. – №. 10. – С. a022301.
10. Aschner Y., Downey G. P. Transforming growth factor- β : master regulator of the respiratory system in health and disease //American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2016. – Т. 54. – №. 5. – С. 647-655.
11. Baba A. B. et al. Transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling in cancer-a betrayal within //Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Т. 13. – С. 791272.
12. Bellomo C., Caja L., Moustakas A. Transforming growth factor β as regulator of cancer stemness and metastasis //British journal of cancer. – 2016. – Т. 115. – №. 7. – С. 761-769.
13. Budi E. H., Duan D., Derynck R. Transforming growth factor- β receptors and Smads: regulatory complexity and functional versatility //Trends in cell biology. – 2017. – Т. 27. – №. 9. – С. 658-672.
14. Chen L. et al. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – Т. 101. – С. 670-681.
15. Fang S. et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- β /SMAD2 pathway during wound healing //Stem cells translational medicine. – 2016. – Т. 5. – №. 10. – С. 1425-1439.
16. Haque S., Morris J. C. Transforming growth factor- β : A therapeutic target for cancer //Human vaccines & immunotherapeutics. – 2017. – Т. 13. – №. 8. – С. 1741-1750.
17. Huang C. Y. et al. Recent progress in TGF- β inhibitors for cancer therapy //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Т. 134. – С. 111046.



18. Huynh L. K., Hipolito C. J., Ten Dijke P. A Perspective on the Development of TGF- β Inhibitors for Cancer Treatment //Biomolecules. – 2019. – Т. 9. – №. 11. – С. 743.
19. Ramundo V., Giribaldi G., Aldieri E. Transforming growth factor- β and oxidative stress in cancer: a crosstalk in driving tumor transformation //Cancers. – 2021. – Т. 13. – №. 12. – С. 3093.
20. Ren L. L. et al. Transforming growth factor- β signaling: from tissue fibrosis to therapeutic opportunities //Chemico-biological interactions. – 2023. – Т. 369. – С. 110289.
21. Seoane J., Gomis R. R. TGF- β family signaling in tumor suppression and cancer progression //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – Т. 9. – №. 12. – С. a022277.
22. Shi X. et al. Transforming growth factor- β signaling in fibrotic diseases and cancer-associated fibroblasts //Biomolecules. – 2020. – Т. 10. – №. 12. – С. 1666.
23. Yan X. et al. Smad7 protein interacts with receptor-regulated Smads (R-Smads) to inhibit transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling //Journal of Biological Chemistry. – 2016. – Т. 291. – №. 1. – С. 382-392.
24. Zhang Y., Alexander P. B., Wang X. F. TGF- β family signaling in the control of cell proliferation and survival //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. a022145.
25. Zhao M., Mishra L., Deng C. X. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer //International journal of biological sciences. – 2018. – Т. 14. – №. 2. – С. 111.