



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Zpráva o řešení projektu reg. č.: CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_015/0002362

Autor: kolektiv autorů pod vedením prof. MUDr. Petra Zacha, CSc. z Ústavu Anatomie 3. LF UK

INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE A REALIZACE SIGNÁLU

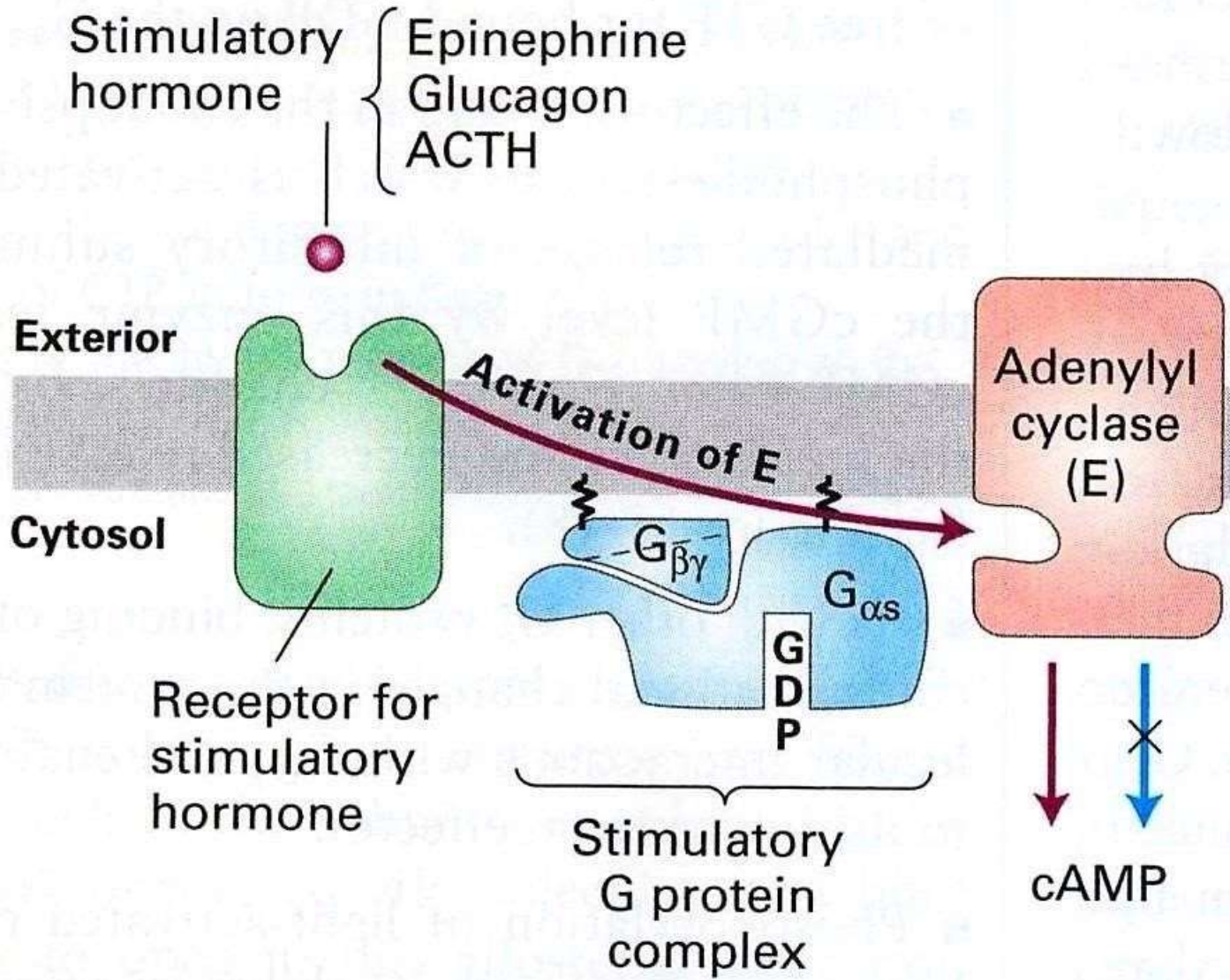
VÝZNAM INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE V MEDICÍNĚ

Příklad:

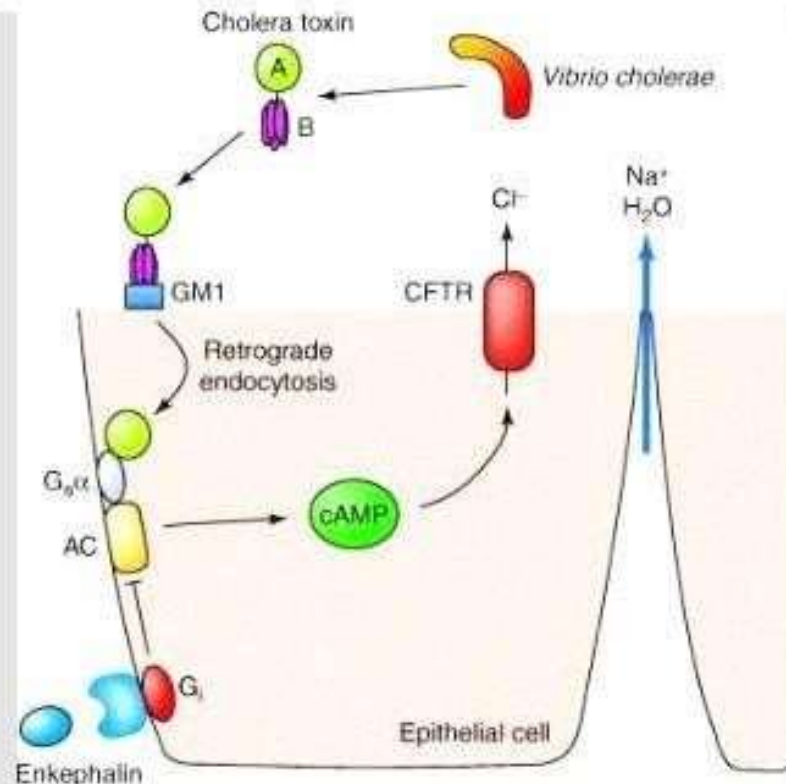
- Intracelulární signalizace: aktivace **adenylát cyklázy** (aktivace

G proteinu → aktivace adenylát cyklázy
→ produkce cAMP)

- Onemocnění: **cholera (cholera toxin** → inhibice deaktivace G proteinu → trvalá aktivace adenylát cyklázy → zvýšená produkce cAMP v buňkách intestinálního epitelu → kontinuální transport Na^+ a vody do lumen střeva → diarea & dehydratace)



Cholera Toxin



Action of cholera toxin. See below for description. A, B (cholera toxin subunits); GM1 (GM1 ganglioside receptor); G_sα (G protein); AC (adenylyl cyclase); G_i (G protein); cAMP (cyclic AMP); CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE A REALIZACE SIGNÁLU:

Intracelulární signalizace:

1. Molekuly zprostředkovávající intracelulární signalizaci
 2. Intracelulární signalizace NO
 3. Intracelulární signalizace hydrofóbních molekul
 4. Intracelulární signalizace zprostředkovaná ionty
 5. „Second messengers“
 6. Intracelulární signalizace GTP vázajících proteinů
 7. Intracelulární signalizace proteinkináz
 8. Intracelulární signalizace zprostředkovaná ostatními proteiny
- Realizace signálu:

9. Mechanismy realizace signálu v buňce

10. Ligandem regulované iontové kanály
11. Jaderné receptory
12. Fosforylace jako hlavní mechanismus realizace signálu
13. Koncové proteinkinázy

1. MOLEKULY ZPROSTŘEDKOVÁVAJÍCÍ INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACI:

Typy molekul zprostředkovávající intracelulární signalizaci po jejich difúzi do buňky:

- Molekuly plynů (NO)
- Hydrofóbní molekuly

Typy molekul zprostředkovávající intracelulární signalizaci po interakci extracelulární signální molekuly s receptorem:

- **Ionty** (Na^+/K^+ , Ca^{2+})
- **Malé organické molekuly** („second messengers“)
- **GTP vázající proteiny**
- **Proteinkinázy**
- **Ostatní proteiny** (enzymy)

2. INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE NO:

- **Signalizace NO:** po difúzi NO do buněk hladkých svalů cév → aktivace cílové molekuly guanylátcyklázy

INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE

3.

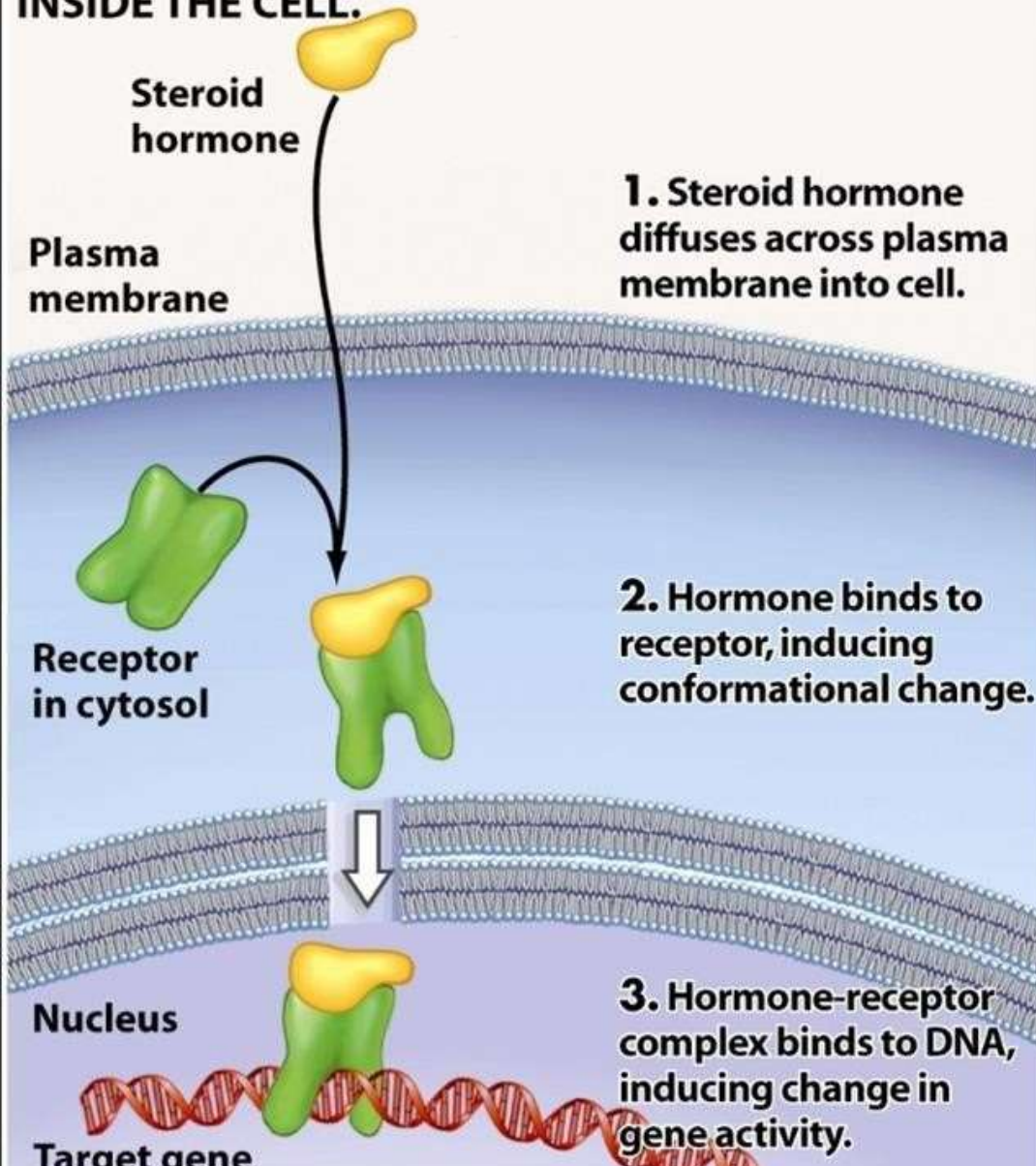
HYDROFÓBNÍCH MOLEKUL:

- **Signalizace hydrofóbních molekul:**

po difúzi hydrofóbní signální molekuly do buňky → vazba na intracelulární receptor → translokace komplexu signální molekula /intracelulární receptor do jádra [FIG.]

INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE

STEROID HORMONES BIND TO SIGNAL RECEPTORS INSIDE THE CELL.



INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE

4.

ZPROSTŘEDKOVANÁ IONTY:

Signalizace přes ligandem regulované iontové kanály

- **Změna intracelulární hladiny Na^+/K^+ :** → změna membránového potenciálu buňky (synapse) [FIG.]
- **Změna cytosolické hladiny Ca^{2+} :** po uvolnění z ER iontovými kanály v membráně ER

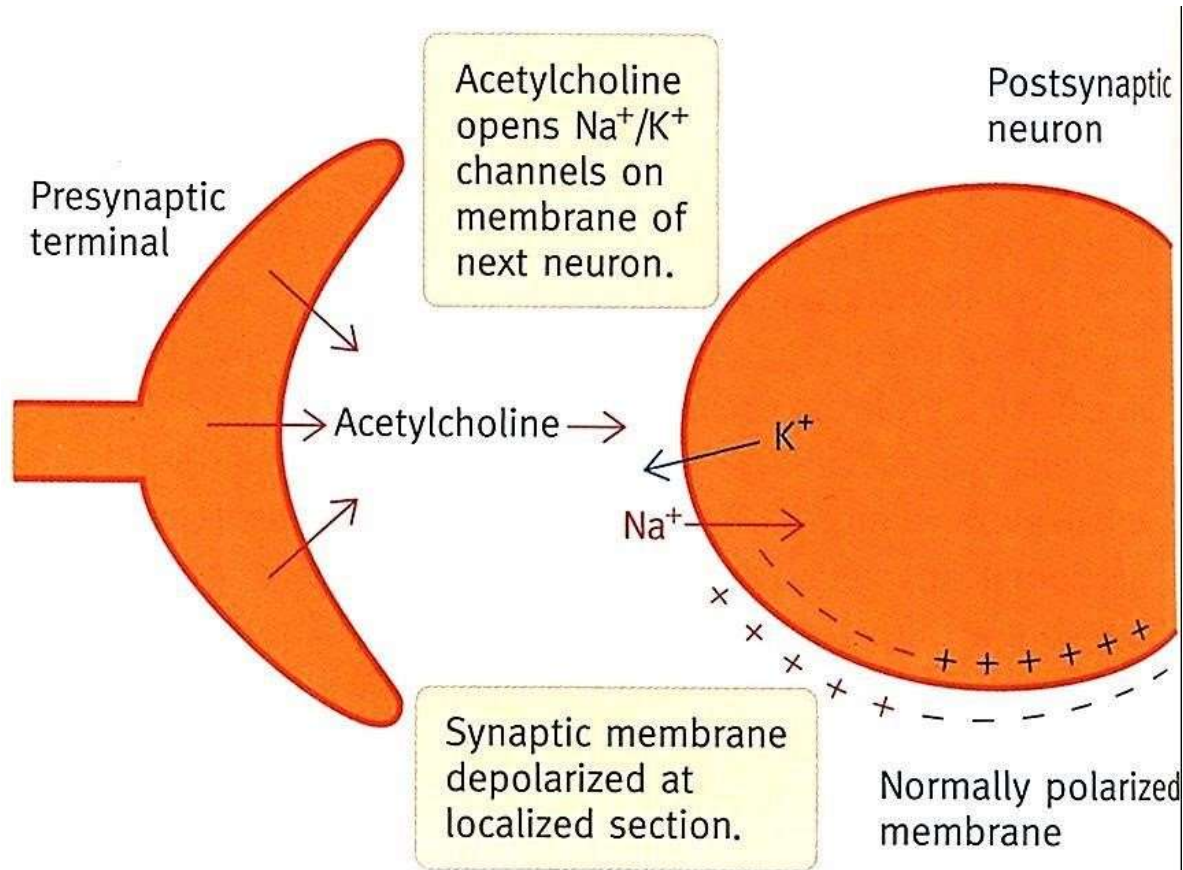


Fig. 7.22 Transmission of a nerve impulse across a nerve synapse. The presynaptic membrane liberates acetylcholine (or other neurotransmitter) on arrival of a nerve impulse. The acetylcholine binds to the receptors (the Na^+/K^+ -gated channels) on the postsynaptic membrane of the next neuron. The resultant channel opening causes an influx of Na^+ ions and a smaller efflux of K^+ ions. This causes a local depolarization of the postsynaptic membrane. This depolarization triggers the propagation of the nerve impulse along the

INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE

4.

ZPROSTŘEDKOVANÁ IONTY:

Signalizace přes ligandem regulované iontové kanály

- **Změna intracelulární hladiny Na^+/K^+ :** → změna membránového potenciálu buňky (synapse) [FIG.]
- **Změna cytosolické hladiny Ca^{2+} :** po uvolnění z ER iontovými kanály v membráně ER

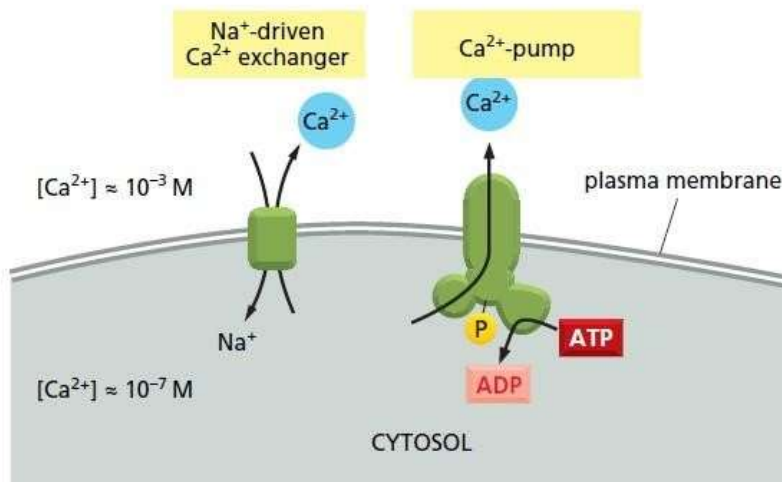
Hladina Ca^{2+} v cytosolu:

Udržování nízké (klidové) hladiny Ca^{2+} v cytosolu buňky: Ca^{2+} pumpa

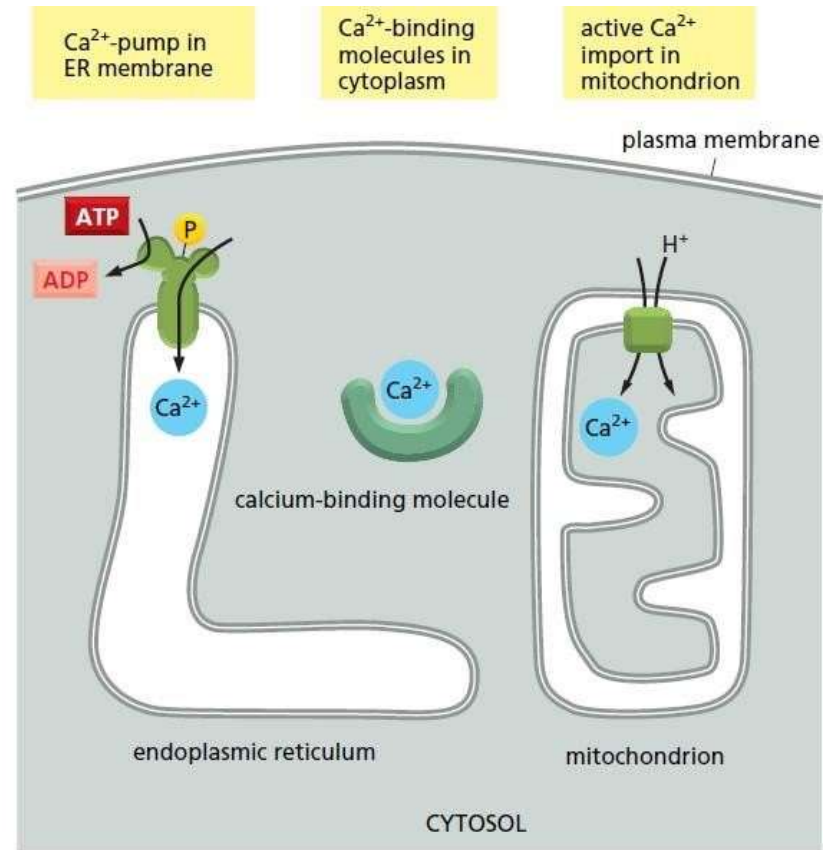
[FIG.]

Zvýšení hladiny Ca^{2+} v cytosolu: $\text{IP}_3 \rightarrow$ uvolnění Ca^{2+} z ER

Kalmodulin: Ca^{2+} vázající protein [FIG.]



(A)



(B)

way, the initial Ca^{2+} signal appears small and localized to one or more discrete regions of the cell. These Ca^{2+} puffs or sparks reflect the local opening of individual or small groups of Ca^{2+} -release channels in the ER. Because various Ca^{2+} -binding proteins act as Ca^{2+} buffers and restrict the diffusion of Ca^{2+} , the signal often remains localized to the site where the Ca^{2+} entered the cytosol. If the extracellular signal is sufficiently strong and persistent, however, this localized Ca^{2+} signal can propagate as a regenerative Ca^{2+} wave through the cytosol (see Figure 15-40), much like an action potential in an axon. Such a Ca^{2+} “snake” is

Figure 15-41 The main ways in which eucaryotic cells maintain a very low concentration of free Ca^{2+} in their cytosol. (A) Ca^{2+} is actively pumped out of the cytosol to the cell exterior. (B) Ca^{2+} is pumped out of the cytosol into the ER and mitochondria, and various molecules in the cytosol bind free Ca^{2+} tightly.

Hladina Ca^{2+} v cytosolu:

Udržování nízké (klidové) hladiny Ca^{2+} v cytosolu buňky: Ca^{2+} pumpa

[FIG.]

Zvýšení hladiny Ca^{2+} v cytosolu: $\text{IP}_3 \rightarrow$ uvolnění Ca^{2+} z ER

Kalmodulin: Ca^{2+} vázající protein [FIG.]

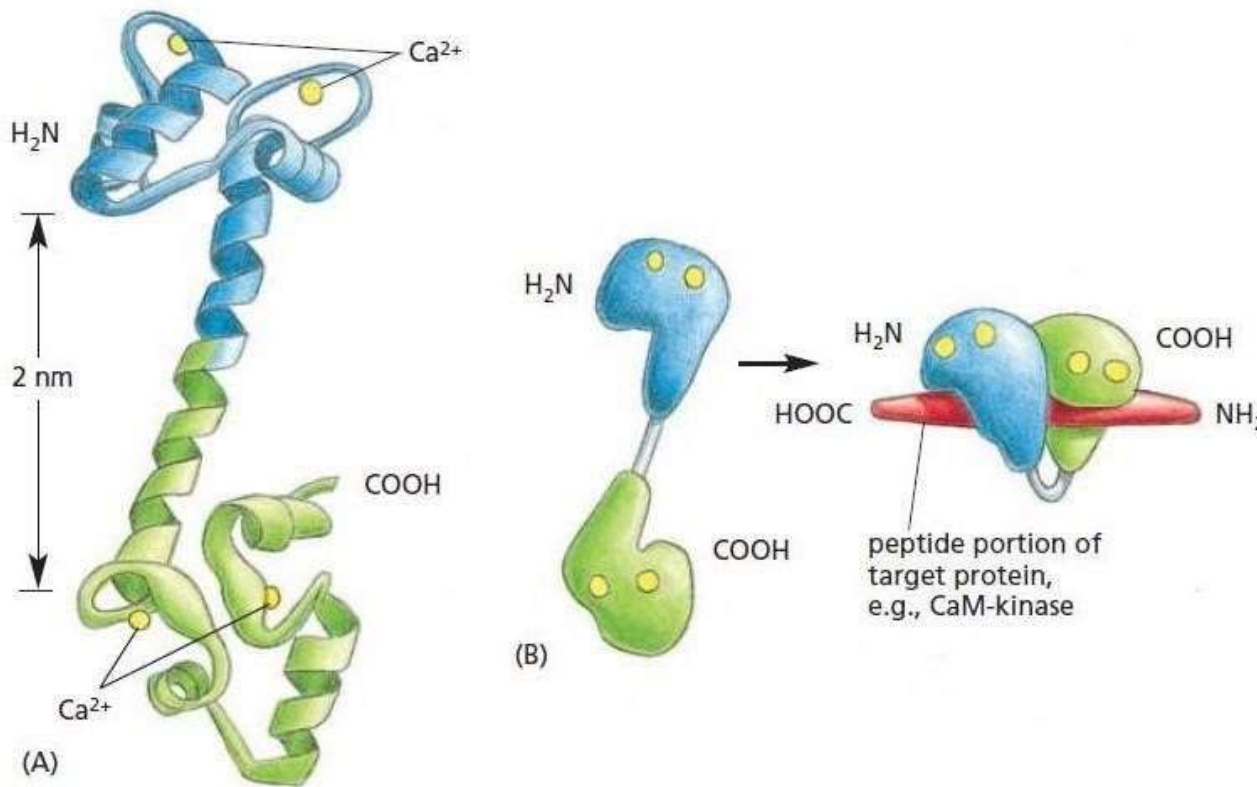


Figure 15-43 The structure of Ca²⁺/calmodulin based on x-ray diffraction and NMR studies. <CTTC> (A) The molecule has a dumbbell shape, with two globular ends, which can bind to many target proteins. The globular ends are connected by a long, exposed α helix, which allows the protein to adopt a number of very different conformations, depending on the target protein it interacts with. Each globular head has two Ca²⁺-binding domains. (B) The major structural change in Ca²⁺/calmodulin that occurs when it binds to a target protein (in this example, a peptide that consists of the Ca²⁺/calmodulin-binding domain of a Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase). Note that the Ca²⁺/calmodulin has "jack-knifed" to surround the peptide. When it binds to other targets, it can adopt different conformations. (A, based on x-ray crystallographic data from Y.S. Babu et al., *Nature* 315:37-40, 1985. With permission from Macmillan Publishers Ltd; B, based on x-ray crystallographic data from W.E. Meador, A.R. Means and F.A. Quiocho, *Science* 257:1251-1255, 1992, and on NMR data from M. Ikura et al., *Science* 256:632-638, 1992. With permission from AAAS.)

5. „SECOND MESSENGERS“:

„Second messengers“: malé organické molekuly zprostředkovávající intracelulární signalizaci uplatňují se při signalizaci přes receptory asociované s G proteinem

Typy „second messengers“:

- **Inositoltrisfosfát (IP₃)**
- **Diacylglycerol (DAG)**
- **Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP)**
- **Cyklický guanosinmonofosfát (cGMP) [FIG.]**

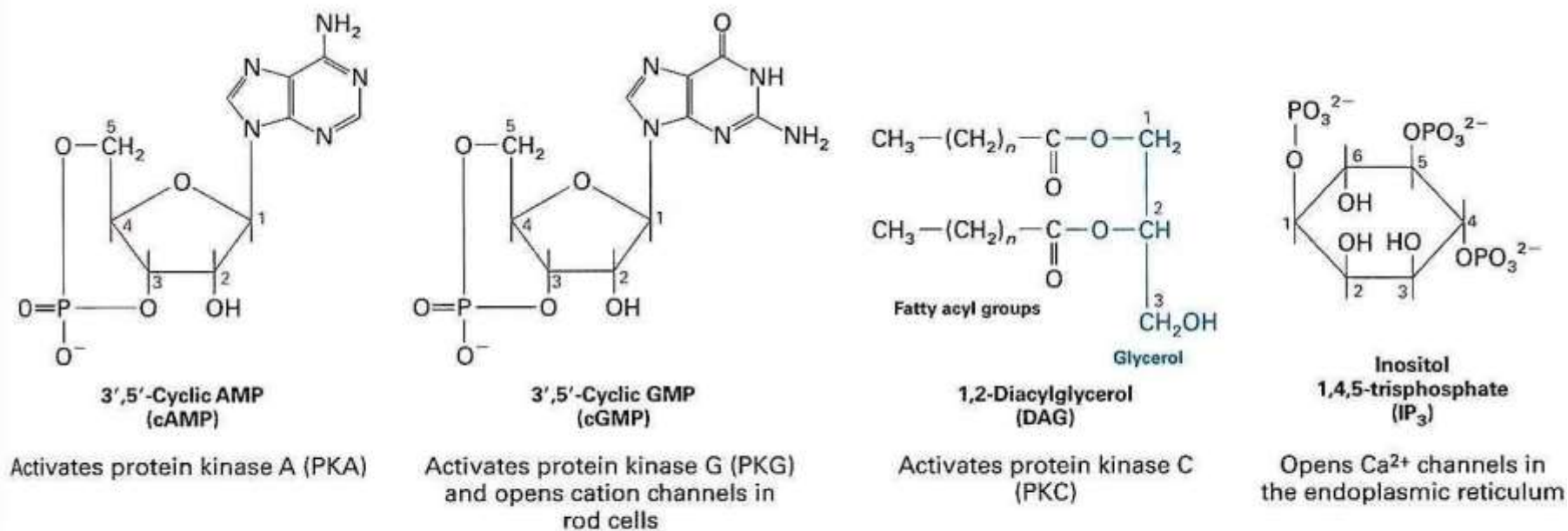
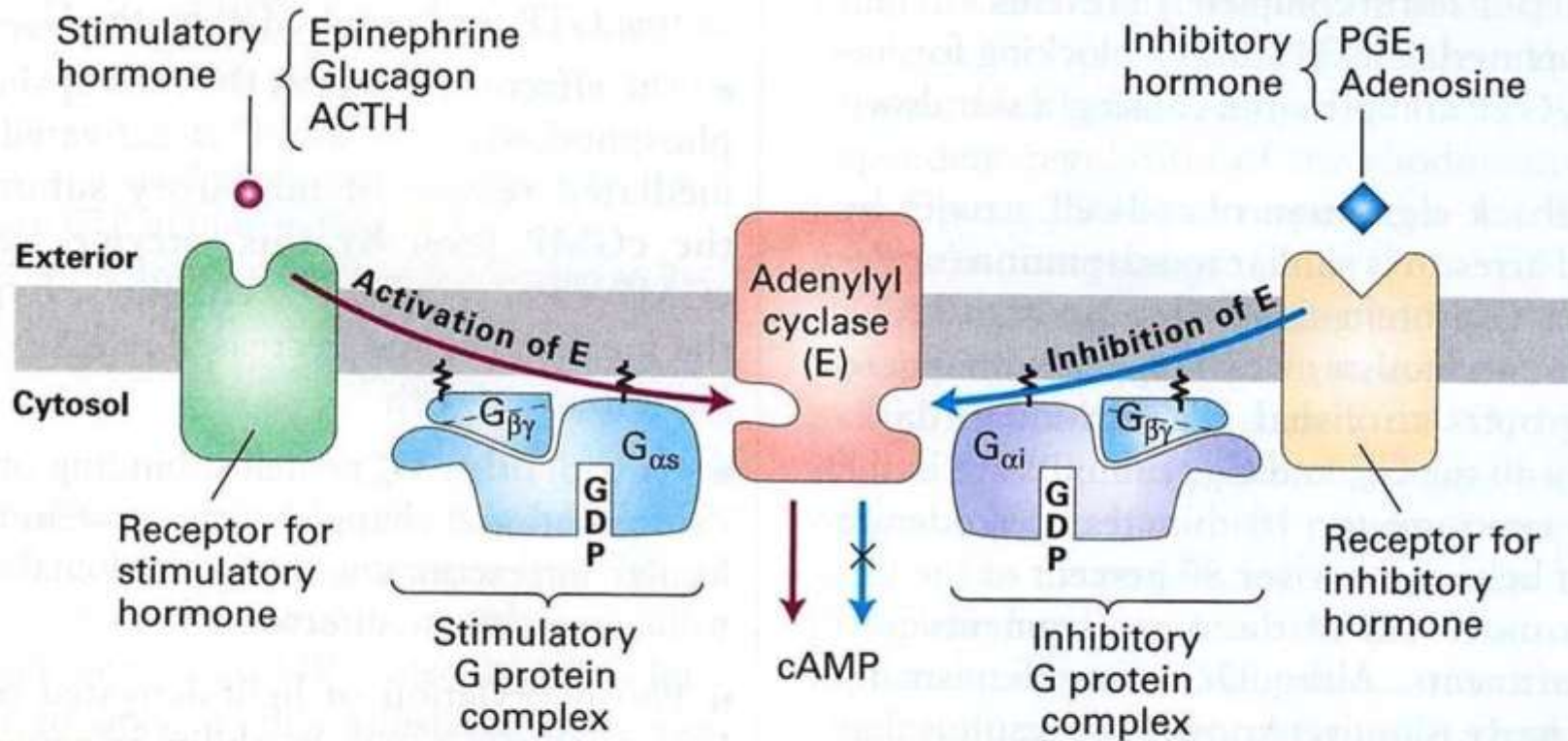


Figure 15-9 Four common intracellular second messengers.

G protein: přenos signálu z receptoru obsaženého ligandem na intracelulární efektorovou molekulu **stimulační G protein (G_s): G_{αs} inhibiční G protein (G_i): G_{αi}** [FIG.]

Typy signalizace přes receptory asociované s G proteinem podle aktivované efektorové molekuly:

- Aktivace **fosfolipázy C (PLC)** (PLC- β): \rightarrow IP₃ \uparrow & DAG \uparrow
- Aktivace **adenylát cyklázy**: \rightarrow cAMP \uparrow
- Aktivace **cGMP fosfodiesterázy**: \rightarrow cGMP \downarrow [FIG.]



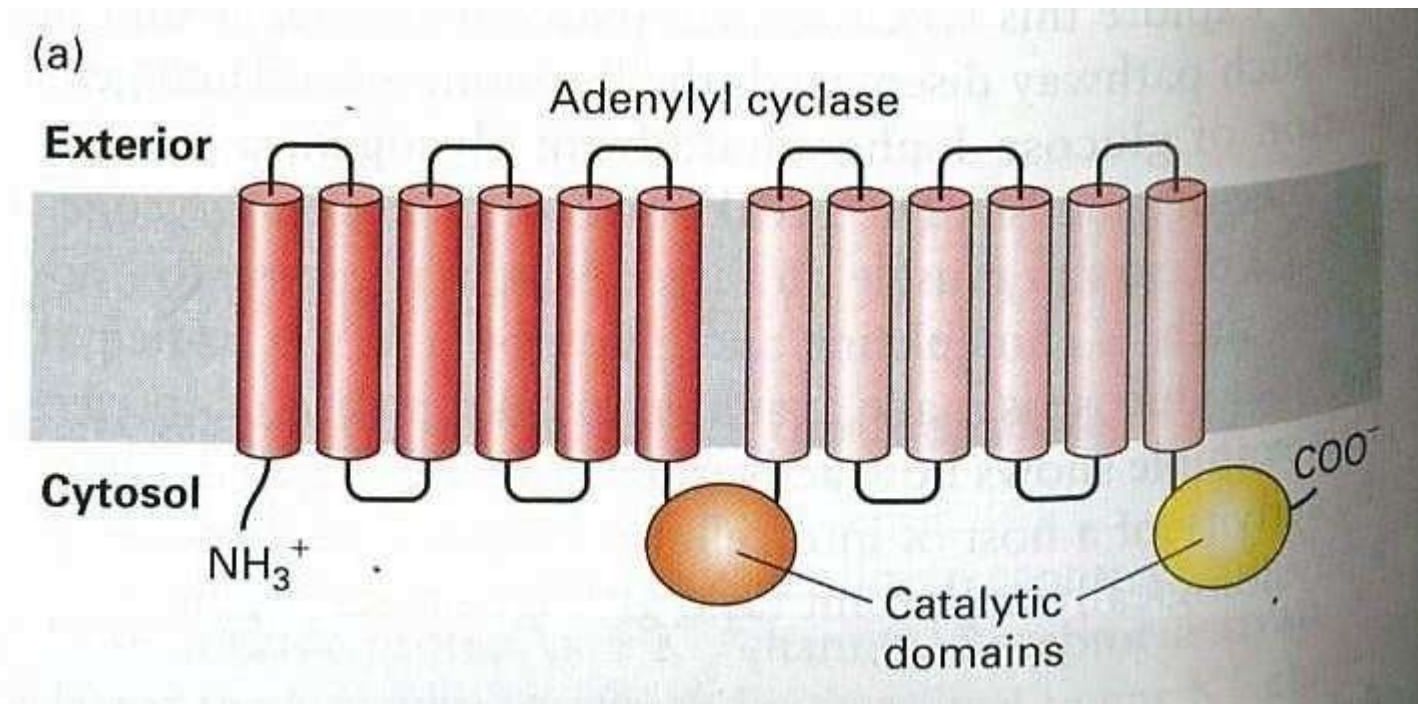
▲ **FIGURE 15-21 Hormone-induced activation and inhibition of adenylyl cyclase in adipose cells.** Ligand binding to $G_{\alpha s}$ -coupled receptors causes activation of adenylyl cyclase, whereas ligand binding to $G_{\alpha i}$ -coupled receptors causes inhibition of the enzyme. The $G_{\beta\gamma}$ subunit in both stimulatory and inhibitory G proteins is identical; the G_{α} subunits

and their corresponding receptors differ. Ligand-stimulated formation of active $G_{\alpha}\cdot\text{GTP}$ complexes occurs by the same mechanism in both $G_{\alpha s}$ and $G_{\alpha i}$ proteins (see Figure 15-13). However, $G_{\alpha s}\cdot\text{GTP}$ and $G_{\alpha i}\cdot\text{GTP}$ interact differently with adenylyl cyclase, so that one stimulates and the other inhibits its catalytic activity. [See A. G. Gilman, 1984, *Cell* **36**:577.]

G protein: přenos signálu z receptoru obsaženého ligandem na intracelulární efektorovou molekulu **stimulační G protein (G_s): $G_{\alpha s}$ inhibiční G protein (G_i): $G_{\alpha i}$ [FIG.]**

Typy signalizace přes receptory asociované s G proteinem podle aktivované efektorové molekuly:

- Aktivace **fosfolipázy C (PLC)** (PLC- β): \rightarrow IP₃ \uparrow & DAG \uparrow
- Aktivace **adenylát cyklázy**: \rightarrow cAMP \uparrow
- Aktivace **cGMP fosfodiesterázy**: \rightarrow cGMP \downarrow [FIG.]



6. INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE GTP VÁZAJÍCÍCH PROTEINŮ:

GTP vázající proteiny: proteiny vázající GTP/GDP
aktivace na principu $\text{P-GDP} \rightarrow \text{P-GTP}$

některé se uplatňují při intracelulární signalizaci

[FIG.]

GTP vázající proteiny v intracelulární signalizaci:

- **G protein:** viz. předn. „Přenos signálu do buňky, membránové receptory“ (kap. 9)
- **Ras protein:** signalizace od receptorových tyrosinkináz

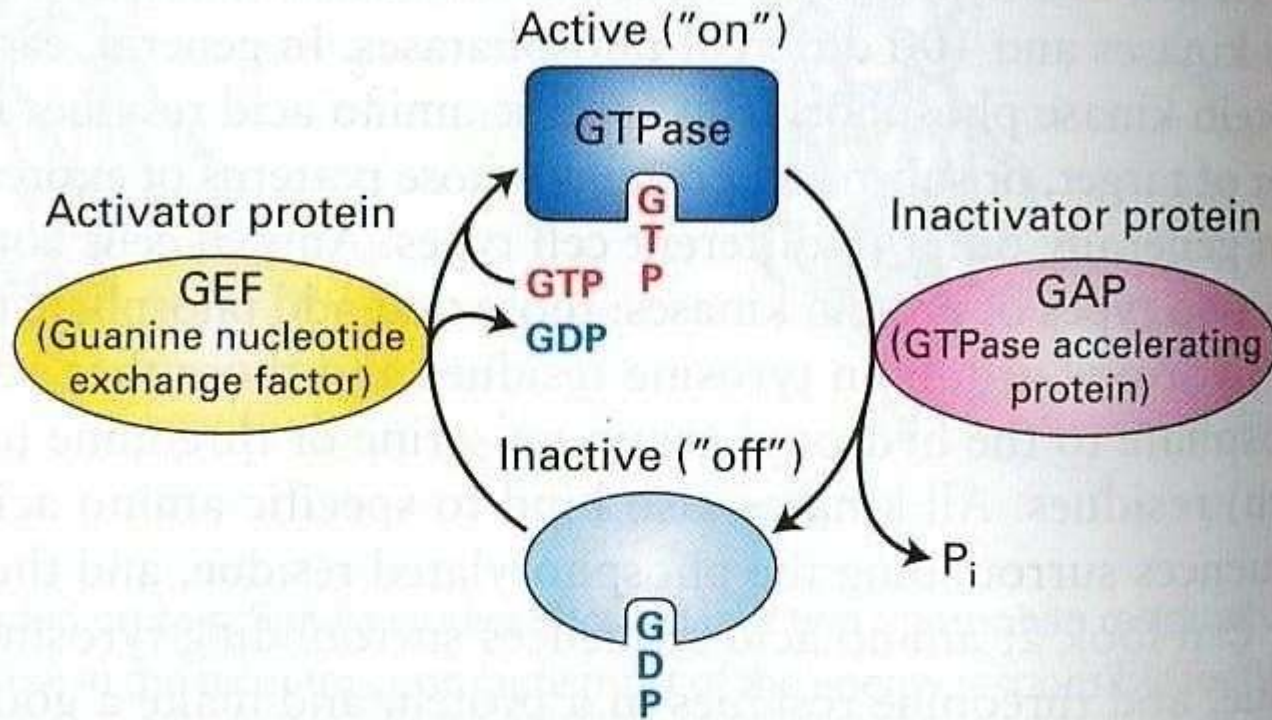


FIGURE 15-6 GTPase switch proteins cycle between active and inactive forms. The switch protein is active when it has bound GTP and inactive when it has bound GDP. Conversion of the active into the inactive form by hydrolysis of the bound GTP is accelerated by GAPs (GTPase-accelerating proteins) and other proteins. Reactivation is promoted by GEFs (guanine nucleotide exchange factors) that catalyze the dissociation of the bound GDP and its replacement by GTP.

6. INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE GTP VÁZAJÍCÍCH PROTEINŮ:

GTP vázající proteiny: proteiny vázající GTP/GDP
aktivace na principu $P\text{-GDP} \rightarrow P\text{-GTP}$
některé se uplatňují při intracelulární signalizaci

[FIG.]

GTP vázající proteiny v intracelulární signalizaci:

- **G protein:** viz. předn. „Přenos signálu do buňky, membránové receptory“ (kap. 9)
- **Ras protein:** signalizace od receptorových tyrosinkináz

7. INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE PROTEINKINÁZ:

Proteinkinázy: enzymy, které katalyzují fosforylaci příslušných proteinů
fosforylace se uplatňuje v intracelulární signalizaci běžně
tyrosinkinázy & serin-threoninkinázy

Typy proteinkináz v intracelulární signalizaci:

- Proteinkinázy asociované s receptory: **Src kinázy** (signalizace od receptorových tyrosinkináz), **Jak kinázy** (STAT signalizace)
- Proteinkinázy intracelulárních signálních kaskád: **Raf kináza & MAPKK** (MAPK signální kaskáda), **PI3 kináza** (signalizace od receptorových tyrosinkináz)
- Koncové proteinkinázy (realizace signálu na základě fosforylace cílového proteinu): **PKC, CAMK, PKA, MAPK, PKB (Akt), IκB kináza** (viz dále „Realizace signálu“) [FIG.]

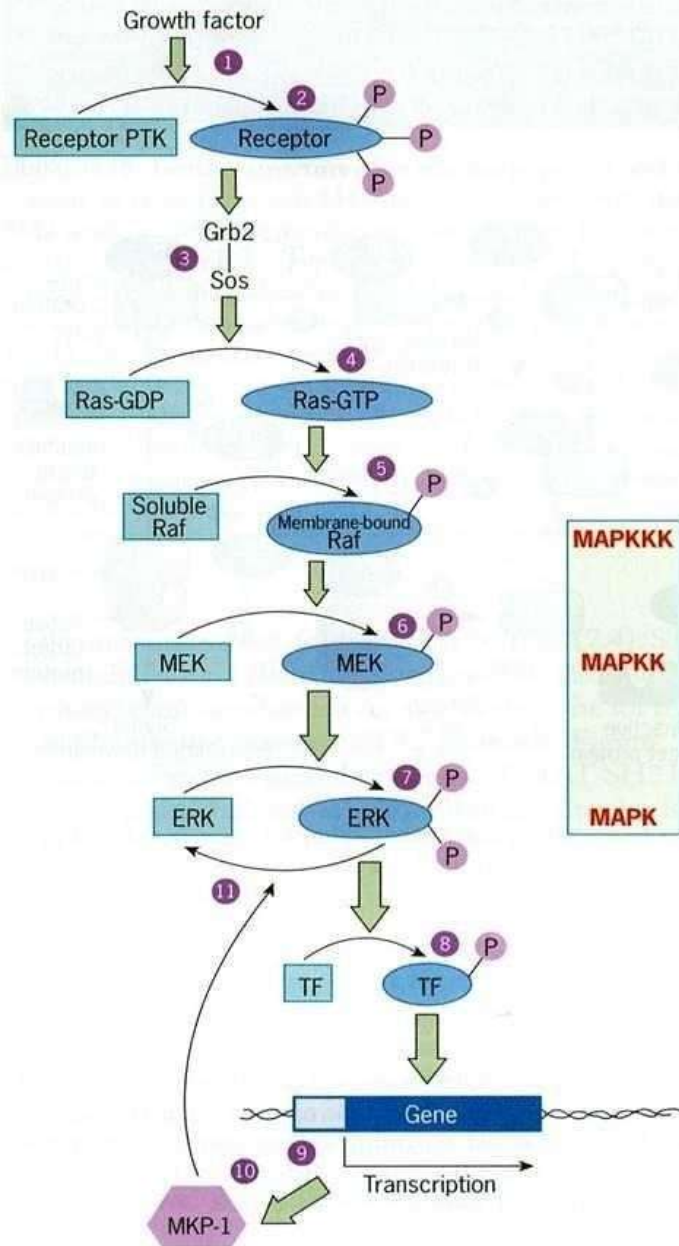


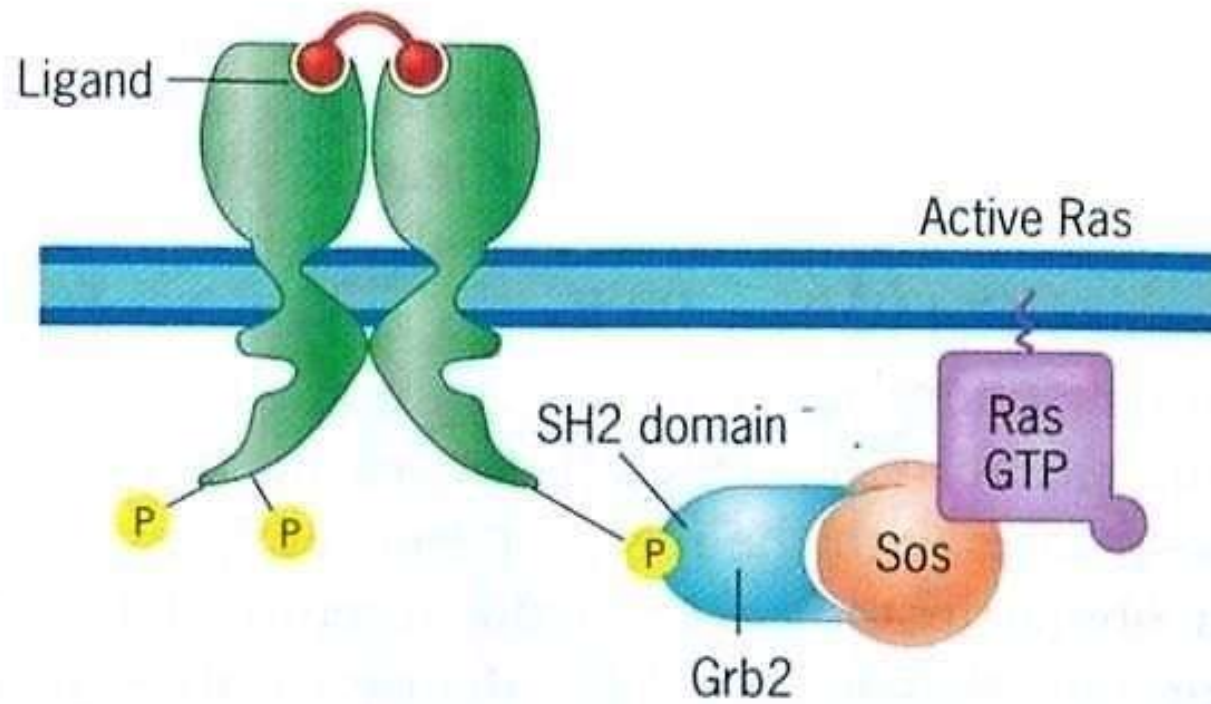
FIGURE 15.20 The steps of a generalized MAP kinase cascade. Binding of growth factor to its receptor (step 1) leads to the autophosphorylation of tyrosine residues of the receptor (step 2) and the subsequent recruitment of the Grb2-Sos proteins (step 3). This complex causes the GTP-GDP exchange of Ras (step 4), which recruits the protein Raf to the membrane, where it is phosphorylated by an unknown kinase(s) and thus activated (step 5). In the pathway depicted here, Raf phosphorylates and activates another kinase named MEK (step 6), which in turn phosphorylates and activates still another kinase termed ERK (step 7). This three-step phosphorylation scheme shown in steps 5-7 is characteristic of all MAP kinase cascades. Because of their sequential kinase activity, Raf is known as a MAPKKK (MAP kinase kinase kinase), MEK as a MAPKK (MAP kinase kinase), and ERK as a MAPK (MAP kinase). MAPKKs are dual-specificity kinases, a term denoting that they can phosphorylate tyrosine as well as serine and threonine residues. All MAPKs have a tripeptide near their catalytic site with the sequence Thr-X-Tyr. MAPKK phosphorylates MAPK on both the threonine and tyrosine residue of this sequence, thereby activating the enzyme (step 7). Once activated, MAPK translocates into the nucleus where it phosphorylates transcription factors (TF, step 8), such as Elk-1. Phosphorylation of the transcription factors increases their affinity for regulatory sites on the DNA (step 9), leading to an increase in the transcription of specific genes (e.g., *Fos* and *Jun*) involved in the growth response. One of the genes whose expression is stimulated encodes a MAPK phosphatase (MKP-1; step 10). Members of the MKP family can remove phosphate groups from both tyrosine and threonine residues of MAPK (step 11), which inactivates MAPK and stops further signaling activity along the pathway. (AFTER H. SUN AND N. K. TONKS, TRENDS BIOCHEM. SCI. 19:484, 1994.)

8. INTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE ZPROSTŘEDKOVANÁ OSTATNÍMI PROTEINY:

Ostatní proteiny v signalizaci: většinou se jedná o adaptorové proteiny a enzymy (s jinou funkcí než mají proteinkinázy)

- **Adaptorové proteiny:** např. adaptorové proteiny Grb2 a Sos asociované s receptorovými tyrosinkinázami, adaptorové proteiny asociované s receptory s doménou smrti
- **Enzymy:** např. enzymy aktivované G proteinem (PLC, adenylát cykláza, cGMP fosfodiesteráza), kaspázy aktivované přes receptory s doménou smrti [FIG.] [FIG.]

Receptor tyrosine kinase and adaptor proteins.



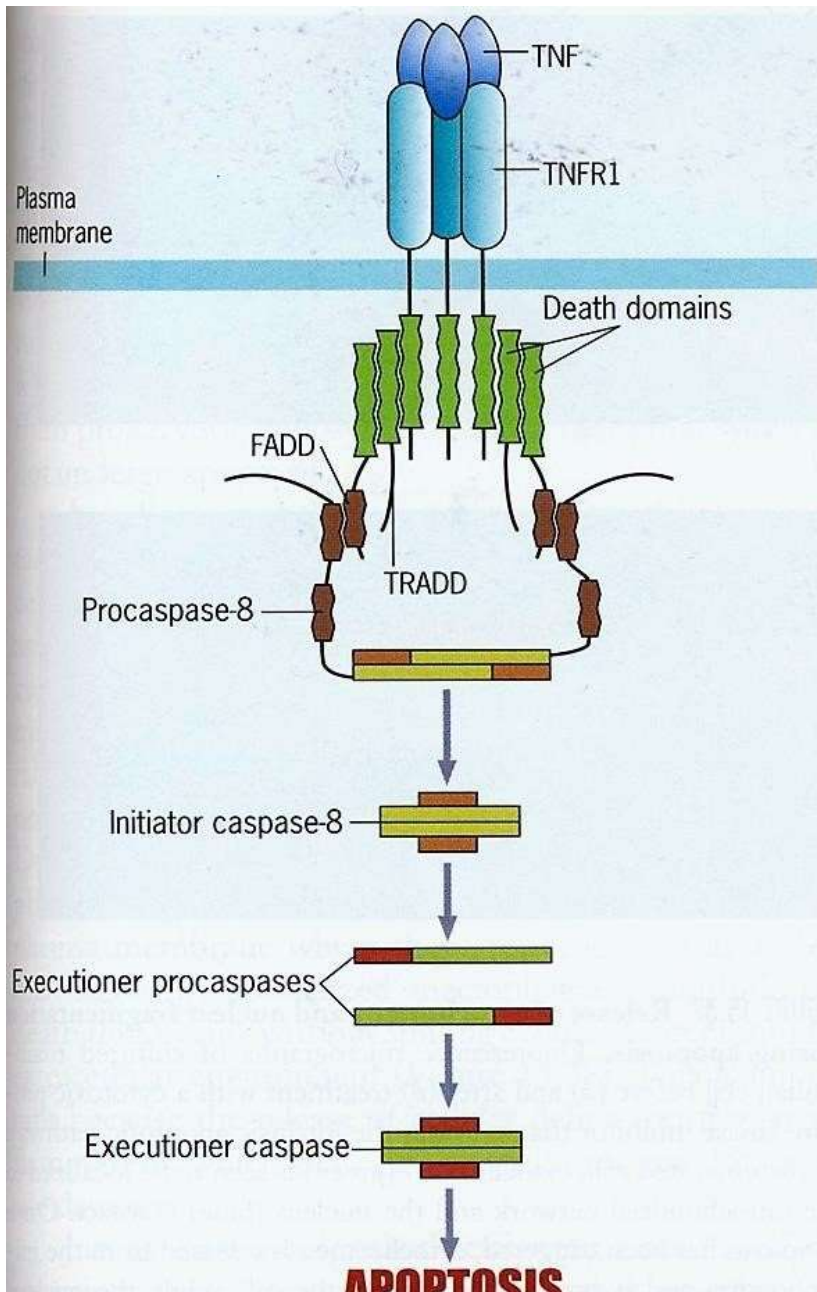


Figure 15.35

The extrinsic (receptor-mediated) pathway of apoptosis.

9. MECHANISMY REALIZACE SIGNÁLU V BUŇCE:

Mechanismy realizace jednotlivých signálních drah:

- Regulace membránového potenciálu: ligandem regulované iontové kanály (přeměna chemického signálu na elektrický signál)
- Regulace exprese příslušných proteinů: jaderné receptory
aktivace transkripčních faktorů (fosforylace)

- Regulace aktivity příslušných proteinů: většinou regulace aktivity na základě fosforylace

Propojení jednotlivých signálních drah [FIG.]

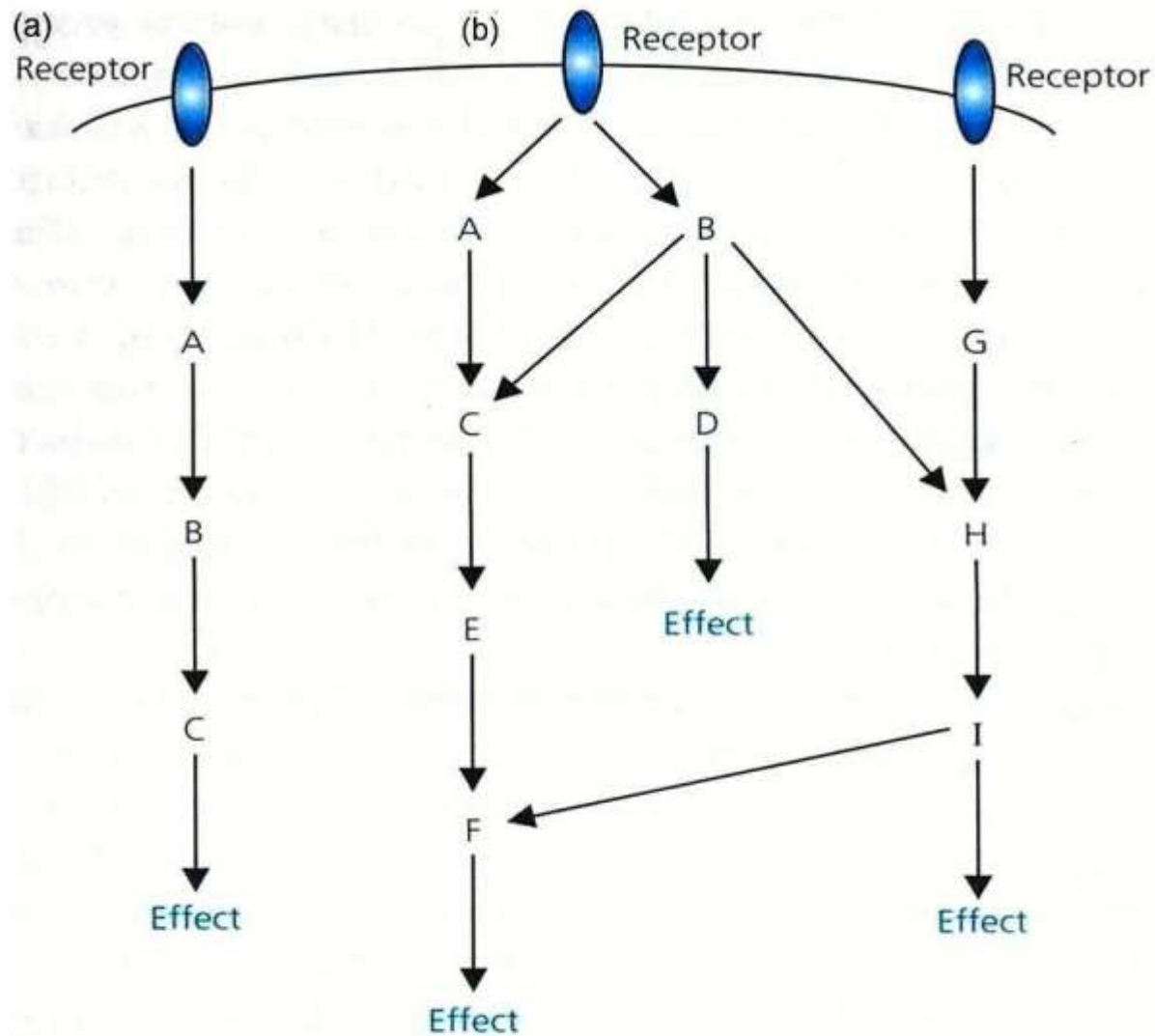


Fig. 1.8 Cell signalling cascades can be viewed as simple pathways, or a more complex web of events. (a) The receptor invokes a response down a single simple pathway leading to an effect. (b) The activation of one receptor may lead to the involvement of components in more than one pathway, and even modulate the pathway leading from another receptor, and there might be several final effects.

10. LIGANDEM REGULOVANÉ IONTOVÉ KANÁLY:

Ligandem regulované iontové kanály: extracelulární ligand intracelulární
ligand

Funkce ligandem regulovaných iontových kanálů: vazba ligandu (extracelulární, intracelulární) na iontový kanál → otevření kanálu → průchod iontů → změna membránového potenciálu (přeměna chemického signálu na elektrický signál)

- **Synaptická signalizace** [FIG.] [FIG.]
- **Signalizace fotoreceptorů** [FIG.]

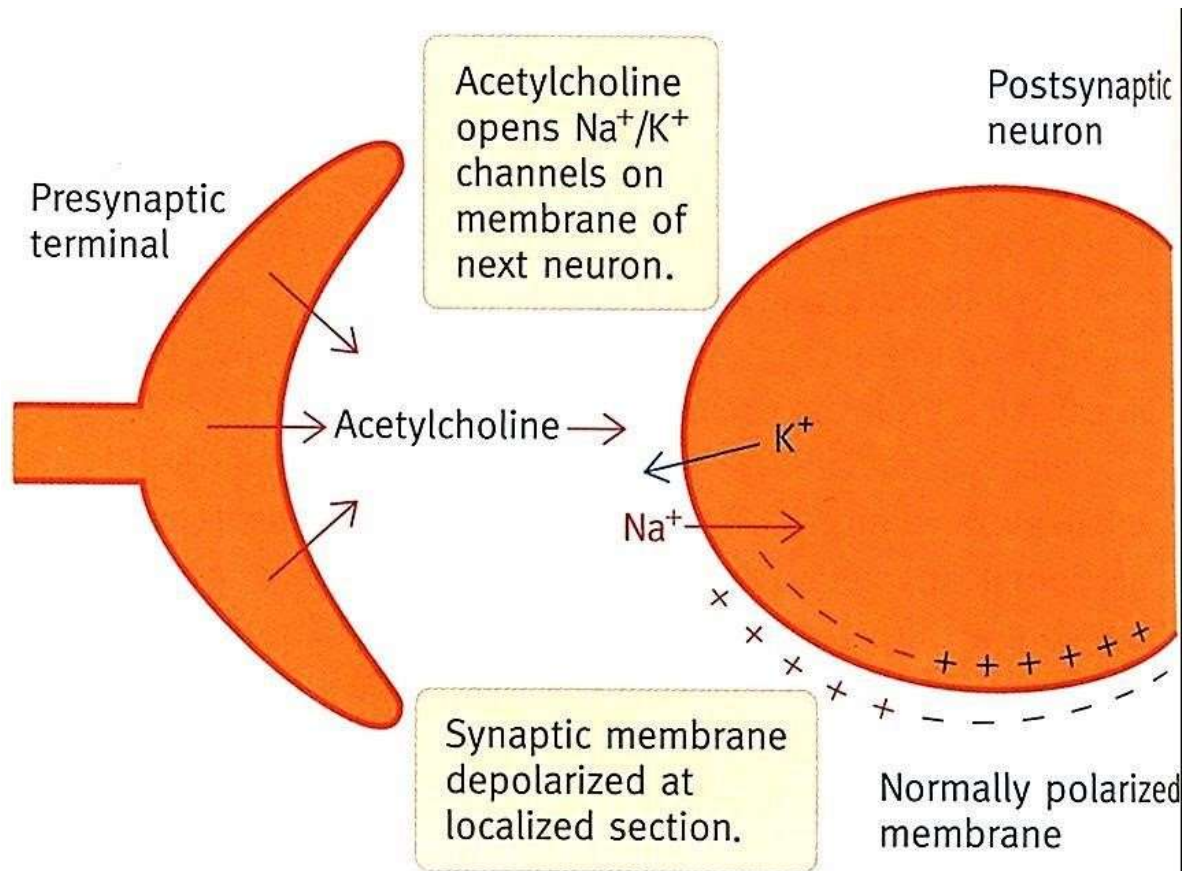
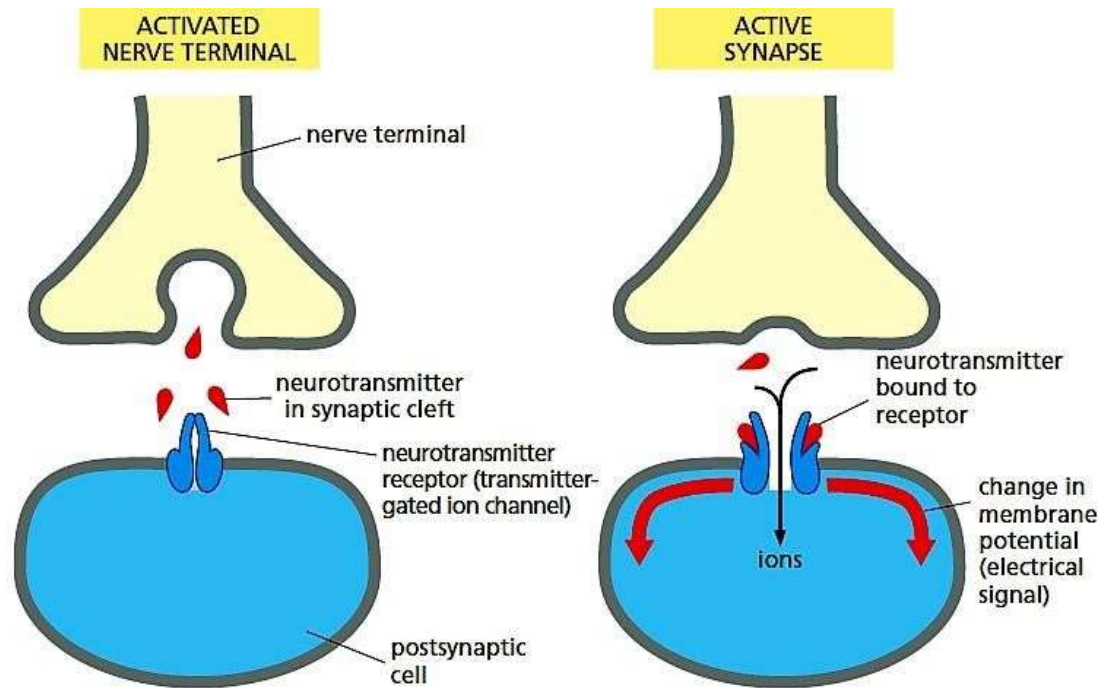


Fig. 7.22 Transmission of a nerve impulse across a nerve synapse. The presynaptic membrane liberates acetylcholine (or other neurotransmitter) on arrival of a nerve impulse. The acetylcholine binds to the receptors (the Na^+/K^+ -gated channels) on the postsynaptic membrane of the next neuron. The resultant channel opening causes an influx of Na^+ ions and a smaller efflux of K^+ ions. This causes a local depolarization of the postsynaptic membrane. This depolarization triggers the propagation of the nerve impulse along the

Figure 12-42 A chemical signal is converted into an electrical signal by transmitter-gated ion channels at a synapse. The released neurotransmitter binds to and opens the transmitter-gated ion channels in the plasma membrane of the postsynaptic cell. The resulting ion flows alter the membrane potential of the postsynaptic cell, thereby converting the chemical signal back into an electrical one (Movie 12.9).

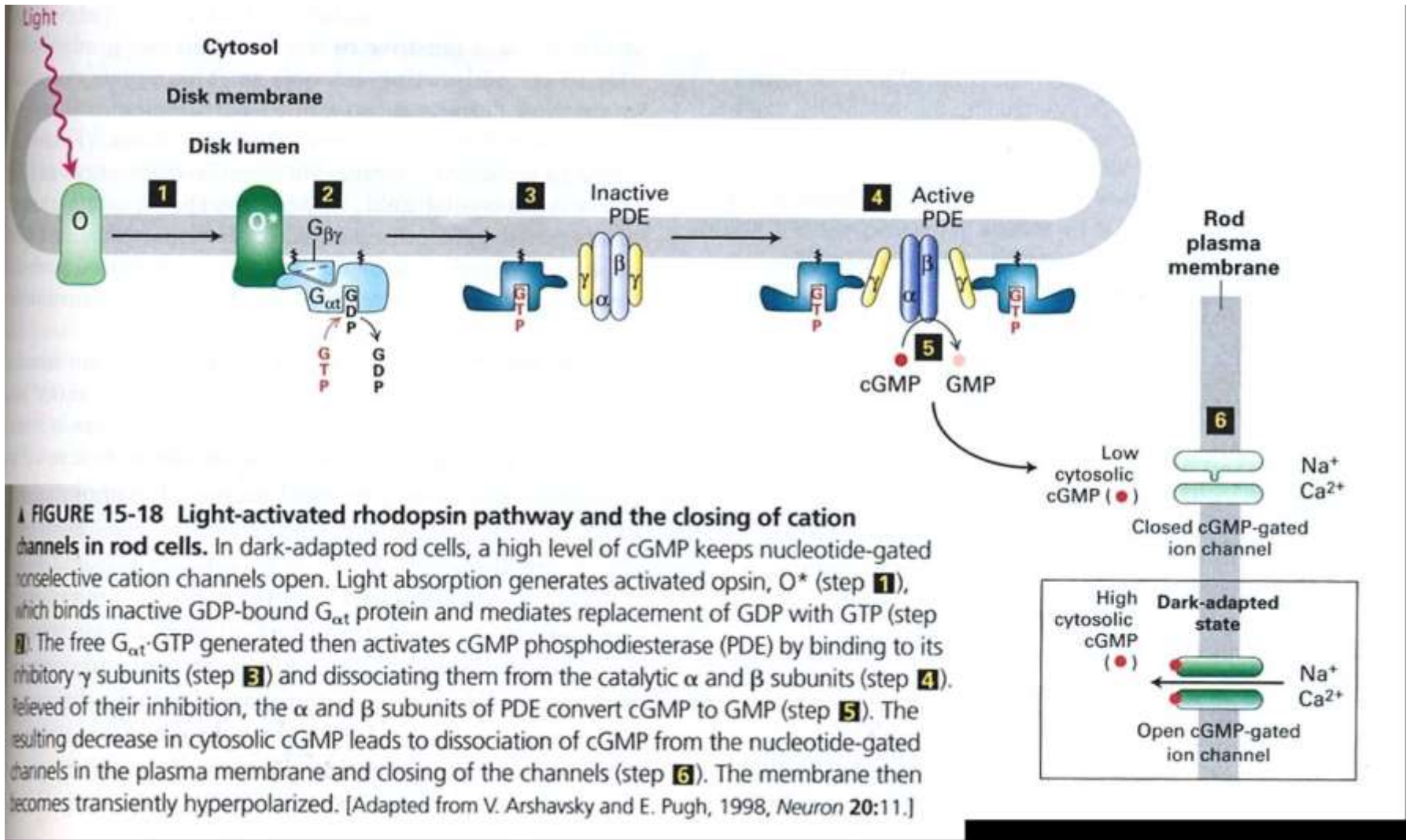


10. LIGANDEM REGULOVANÉ IONTOVÉ KANÁLY:

Ligandem regulované iontové kanály: extracelulární ligand intracelulární ligand

Funkce ligandem regulovaných iontových kanálů: vazba ligandu (extracelulární, intracelulární) na iontový kanál → otevření kanálu → průchod iontů → změna membránového potenciálu (přeměna chemického signálu na elektrický signál)

- **Synaptická signalizace** [FIG.] [FIG.]
- **Signalizace fotoreceptorů** [FIG.]



11. JADERNÉ RECEPTORY:

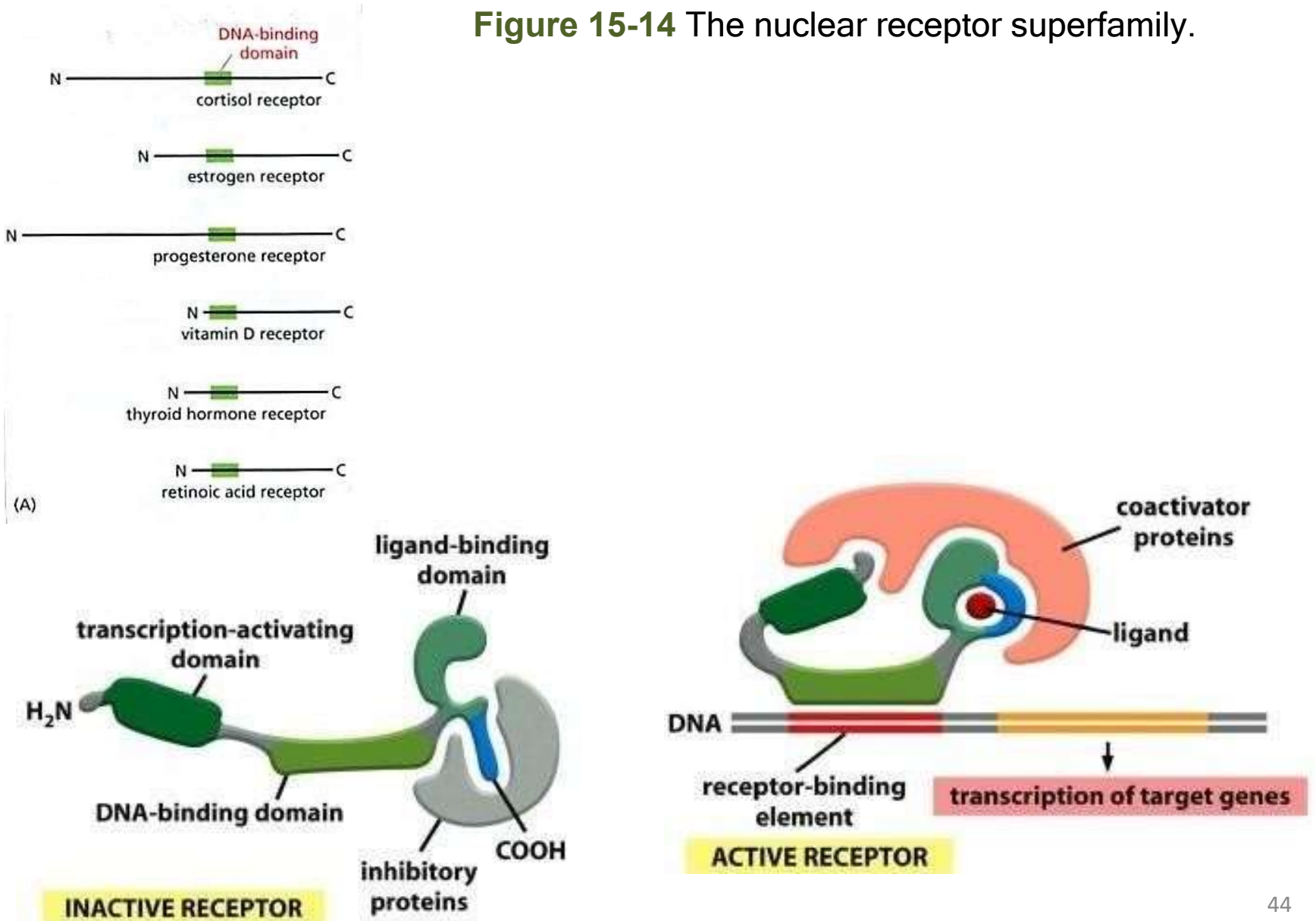
Signalizace hydrofóbních molekul

Jaderné receptory: intracelulární receptory hydrofóbních extracelulárních signálních molekul (steroidní h., thyroïdní h., retinoidy, vitamin D)

Funkce jaderných receptorů: vazba ligandu na receptor → aktivace receptoru (→ translokace komplexu signální molekula/receptor do jádra → vazba na regulační oblast cílového genu) → transkripce (exprese) cílového genu [FIG.]

Jaderné receptory steroidních hormonů: homodimery [FIG.]

Figure 15-14 The nuclear receptor superfamily.



11. JADERNÉ RECEPTORY:

Signalizace hydrofóbních molekul

Jaderné receptory: intracelulární receptory hydrofóbních extracelulárních signálních molekul (steroidní h., thyroidní h., retinoidy, vitamin D)

Funkce jaderných receptorů: vazba ligandu na receptor → aktivace receptoru (→ translokace komplexu signální molekula/receptor do jádra → vazba na regulační oblast cílového genu) → transkripce (exprese) cílového genu [FIG.]

Jaderné receptory steroidních hormonů: homodimery [FIG.]

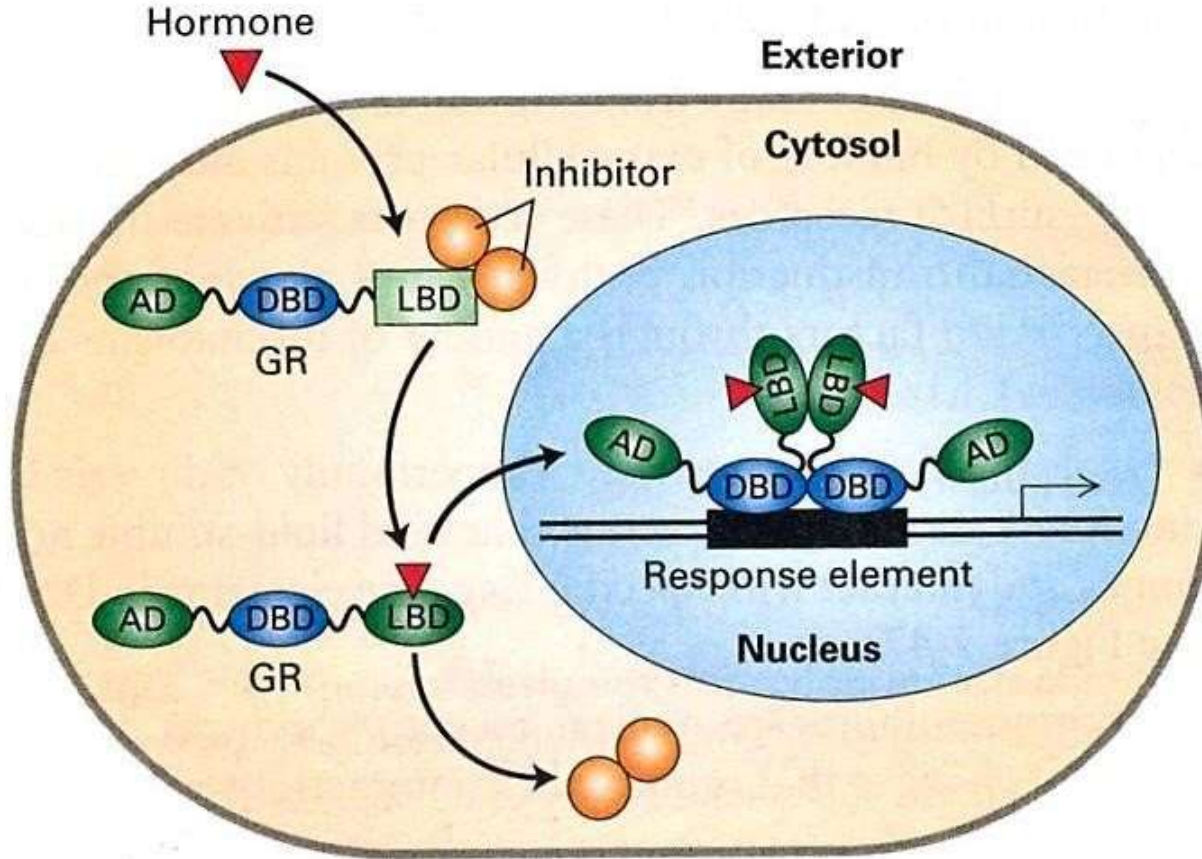


Figure 7-50 Model of hormone-dependent gene activation by a homodimeric nuclear receptor. In the absence of hormone, the receptor is kept in the cytoplasm by interaction between its ligand-binding domain (LBD) and inhibitor proteins. When hormone is present, it diffuses through the plasma membrane and binds to the ligand-binding domain, causing a conformational change that releases the receptor from

the inhibitor proteins. The receptor with bound ligand is then translocated into the nucleus, where its DNA-binding domain (DBD) binds to response elements, allowing the ligand-binding domain and an additional activation domain (AD) at the N-terminus to stimulate transcription of target genes.

12. FOSFORYLACE JAKO HLAVNÍ **MECHANISMUS REALIZACE SIGNÁLU:**

Fosforylace cílových proteinů **koncovými proteinkinázami:** hlavní mechanismus realizace signálu v buňce

Koncové proteinkinázy:

- **Proteinkináza G (PKG)**
- **Proteinkináza C (PKC)**
- **Ca²⁺ - kalmodulin dependentní kináza (CAMK)**
- **Proteinkináza A (PKA)**
- **MAP kináza (MAPK)**
- **Proteinkináza B (PKB) (Akt)**
- **Receptorové serin-threoninkinázy**
- **Jak kinázy**

- **IκB kináza**
- **Kinázový komplex CK1, GSK3, axin & APC [FIG.]**

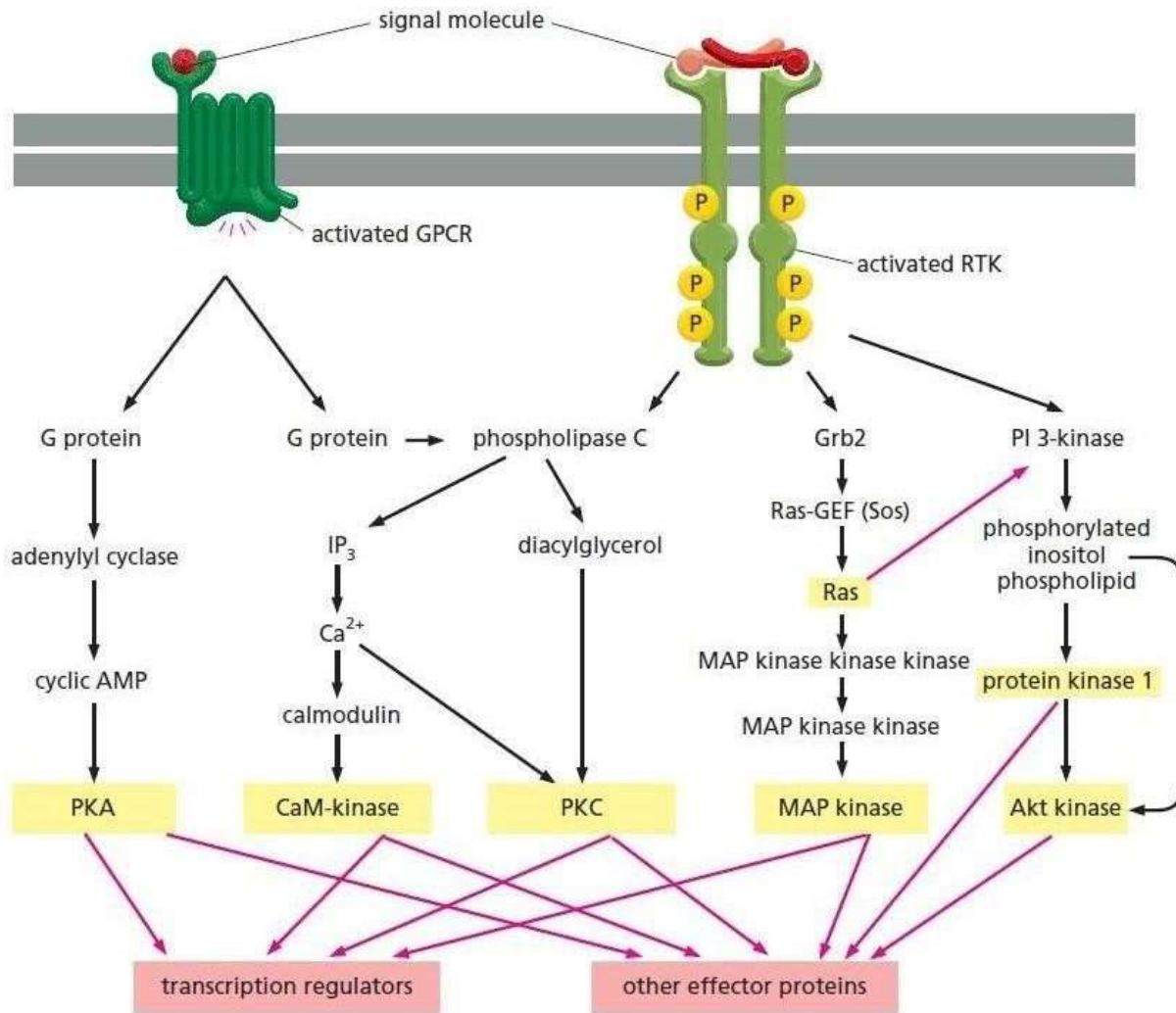


Figure 16–42 Signaling pathways can be highly interconnected. The diagram sketches two pathways from GPCRs—via adenylyl cyclase and via phospholipase C—and three pathways from RTKs—via phospholipase C, via Ras, and via PI 3-kinase. The protein kinases in these pathways phosphorylate many proteins, including proteins belonging to the other pathways. The resulting dense network of regulatory interconnections is symbolized by the red arrows radiating from each protein shaded in yellow; some kinases phosphorylate some of the same effector proteins. Small intracellular messengers, such as Ca^{2+} , can also influence the activity of multiple pathways.

13. KONCOVÉ PROTEINKINÁZY:

Funkce PKG:

NO signalizace

Aktivace PKG: cGMP → aktivace PKG

Aktivovaná PKG: → inhibice komplexu aktin-myosin → relaxace buněk
hladkých svalů cév → vazodilatace

Funkce PKC:

serin-threoninkináza, IP₃/DAG signalizace

Aktivace PKC: DAG & Ca²⁺ → aktivace PKC

Aktivovaná PKC: → fosforylace různých cílových proteinů v různých typech buněk

Funkce CAMK:

Ca²⁺ signalizace

Aktivace CAMK: uvolnění Ca²⁺ z ER → vazba na kalmodulin → Ca²⁺-kalmodulin → aktivace CAMK

Aktivovaná CAMK: → fosforylace transkripčních faktorů → regulace exprese příslušných genů

Funkce PKA:

serin-threonin kináza, cAMP signalizace

Aktivace PKA: cAMP → aktivace PKA

Aktivovaná PKA: → fosforylace transkripčních faktorů a dalších cílových proteinů

Funkce MAP kinázy: serin-threoninkináza, Ras/MAPK signalizace

Aktivace MAP kinázy: Raf → MAPKK → aktivace MAPK

Aktivovaná MAP kináza: → fosforylace řady transkripčních faktorů → indukce exprese řady příslušných genů

Funkce PKB: serin-threoninkináza, PI₃/Akt signalizace

Aktivace PKB (Akt): PI3 kináza → aktivace PKB

Aktivovaná PKB: fosforylace Bad proteinu → vyvázání Bad proteinu proteinem 14-3-3 → inhibice apoptózy (přežívání buněk)

Funkce receptorové serin-threoninkinázy:

Smad signalizace

Aktivace receptorové serin-threoninkinázy: dimerizace receptoru po interakci s ligandem → fosforylace a aktivace cytoplazmatické domény receptoru

Aktivovaná receptorová serin-threoninkináza: → fosforylace **Smad 2/Smad 3** → oligomerizace se **Smad 4** (transkripční faktor) → regulace exprese příslušných genů

Funkce JAK kináz:

tyrosinkinázy, STAT signalizace

Aktivace Jak kináz: dimerizace receptoru po interakci s ligandem → vzájemná fosforylace a aktivace asociovaných Jak kináz

Aktivované Jak kinázy: → fosforylace a aktivace cytoplazmatických domén receptoru → navázání a fosforylace **STAT proteinů** → dimerizace

STAT proteinů (transkripční faktor) → regulace exprese příslušných genů

Funkce IκB kinázy:

NFκB signalizace

Aktivace IκB kinázy: oligomerizace receptoru po interakci s ligandem → navázání dalších proteinů (včetně příslušné kinázy) → fosforylace a aktivace IκB kinázy

Aktivovaná IκB kináza: → fosforylace IκB (inhibitor of kappa B) → ubikvitinace a následná degradace IκB → uvolnění **NFκB** (transkripční faktor) → regulace exprese příslušných genů

Funkce kinázového komplexu CK1, GSK3, axin & APC:

Wnt signalizace

Inaktivace kinázového komplexu CK1, GSK3, axin & APC: vazba a aktivace proteinu „Dishevelled“ po interakci receptoru („Frizzled“) s ligandem (Wnt) → navázání komplexu CK1, GSK3, axin & APC → inaktivace komplexu

Inaktivovaný kinázový komplex CK1, GSK3, axin & APC: → zamezení fosforylaci **β-kateninu** komplexem → zamezení ubikvitinaci a následné degradaci β-kateninu → stabilní β-katenin → regulace exprese příslušných genů

LITERATURA:

- Alberts B. et al.: Essential Cell Biology, Garland Science, New York and London, pp. 548-567, 2010.



Toto dílo podléhá licenci [Creative Commons licenci 4.0 Mezinárodní Licence](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

