



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

MS
MT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

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

SIGNÁLNÍ DRÁHY II

VÝZNAM SIGNÁLNÍCH DRAH V MEDICÍNĚ

Příklad:

- Signální dráha: **EGF** → EGFR (receptorová tyrosinkináza) → Ras/MAPK signalizace → exprese fos genu (gen primární odpovědi: kóduje transkripční faktor) → stimulace proliferace (nastartování buněčného cyklu)
- Nádorová onemocnění: geny kódující některé členy signální dráhy se mohou stát po genetické změně (mutaci) **onkogeny**
→ proteiny kódované onkogeny mohou způsobit nádorovou transformaci

Geny signální dráhy EGF, které se mohou změnit na onkogeny:

- EGFR gen (c-erbB) → v-erbB
- c-ras → v-Hras, v-Kras, Nras
- c-raf → v-raf
- c-fos → v-fos

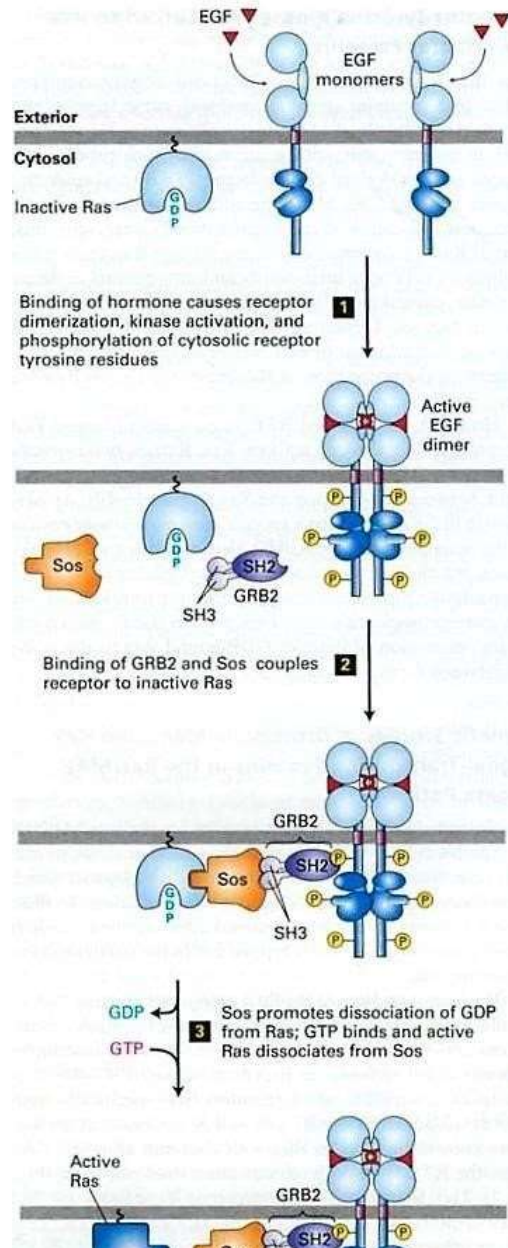


FIGURE 16-20 Activation of Ras following ligand binding receptor tyrosine kinases (RTKs). The receptors for epidermal growth factor (EGF) and insulin are examples of

SIGNÁLNÍ DRÁHY II:

10. Ca²⁺ signalizace
11. Funkce a význam Ca²⁺ signalizace
12. cAMP signalizace
13. Funkce a význam cAMP signalizace
14. Signalizace fotoreceptorů
15. Funkce a význam signalizace fotoreceptorů
16. Ras/MAPK signalizace
17. Funkce a význam Ras/MAPK signalizace
18. PI3K/Akt signalizace
19. Funkce a význam PI3K/Akt signalizace

Signalizace spojená s IP₃/DAG signalizací

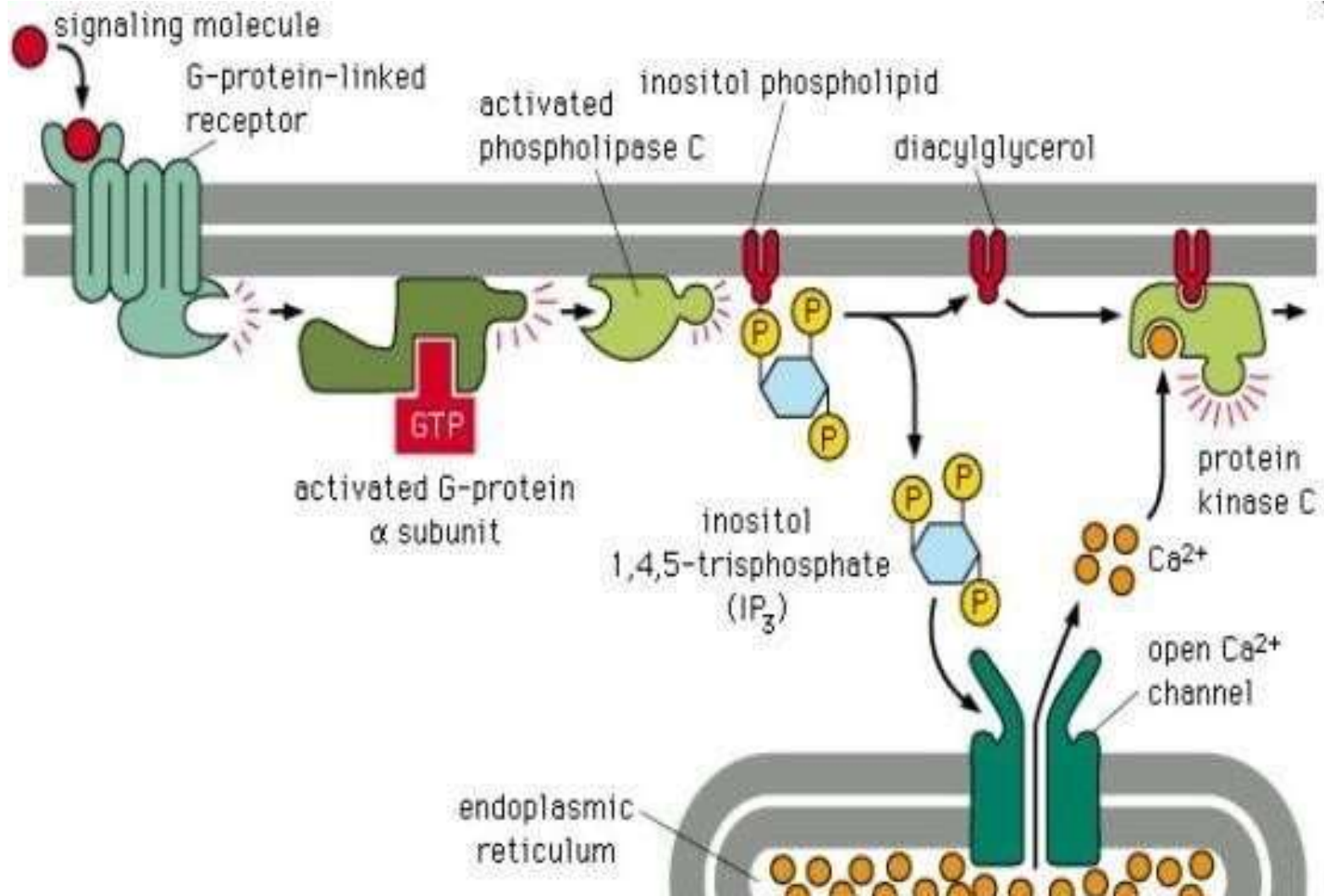
IP₃ → uvolnění Ca²⁺ z ER [FIG.]

Kalmodulin: Ca²⁺ vázající protein [FIG.]

aktivace Ca²⁺-kalmodulin dependentní kinázy [FIG.]

Ca²⁺-kalmodulin dependentní kináza (CAMK): realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů

10. Ca²⁺ SIGNALIZACE:



Signalizace spojená s IP₃/DAG signalizací

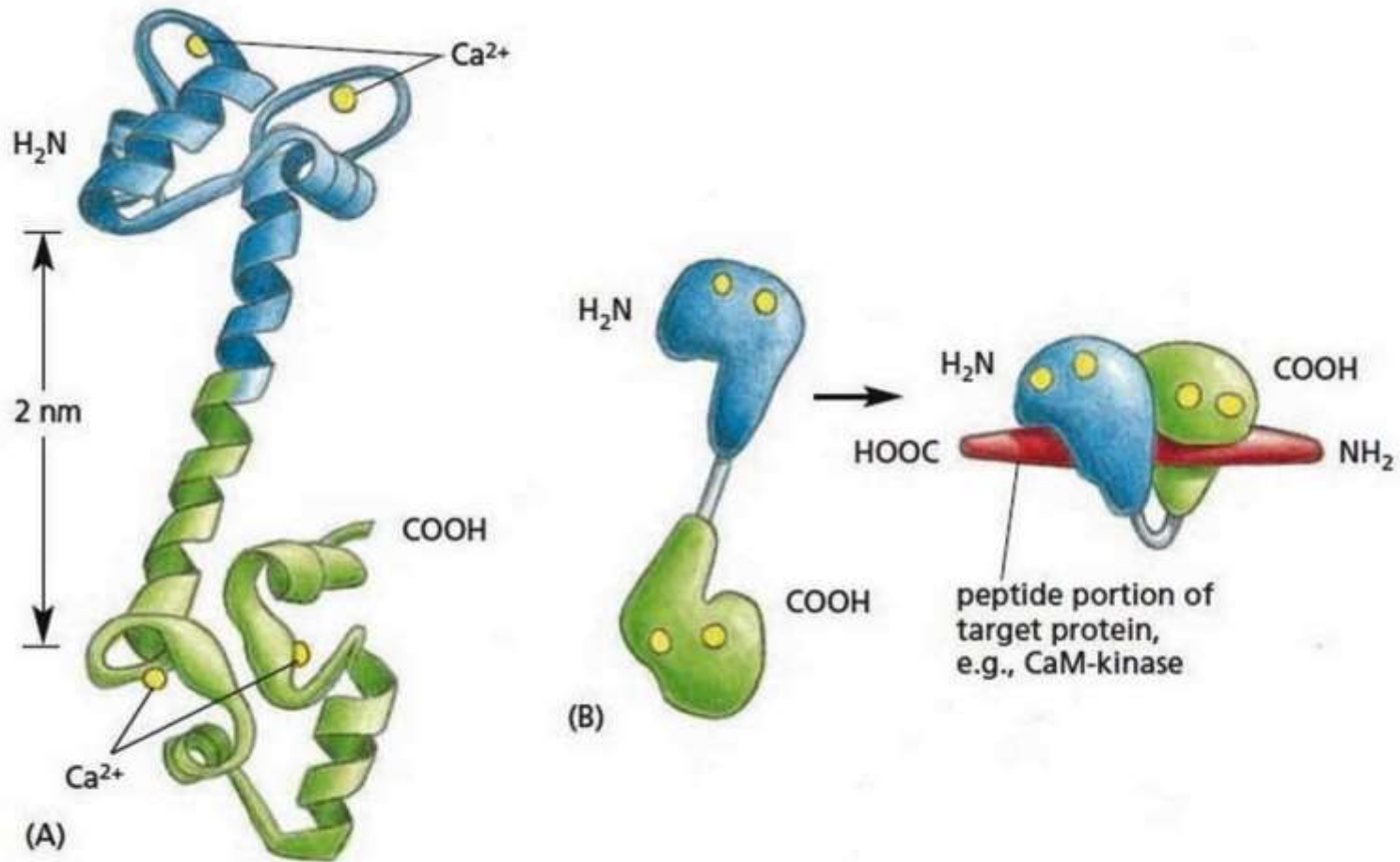
IP₃ → uvolnění Ca²⁺ z ER [FIG.]

Kalmodulin: Ca²⁺ vázající protein [FIG.]

aktivace Ca²⁺-kalmodulin dependentní kinázy [FIG.]

Ca²⁺-kalmodulin dependentní kináza (CAMK): realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů

10. Ca²⁺ SIGNALIZACE:



Signalizace spojená s IP₃/DAG signalizací

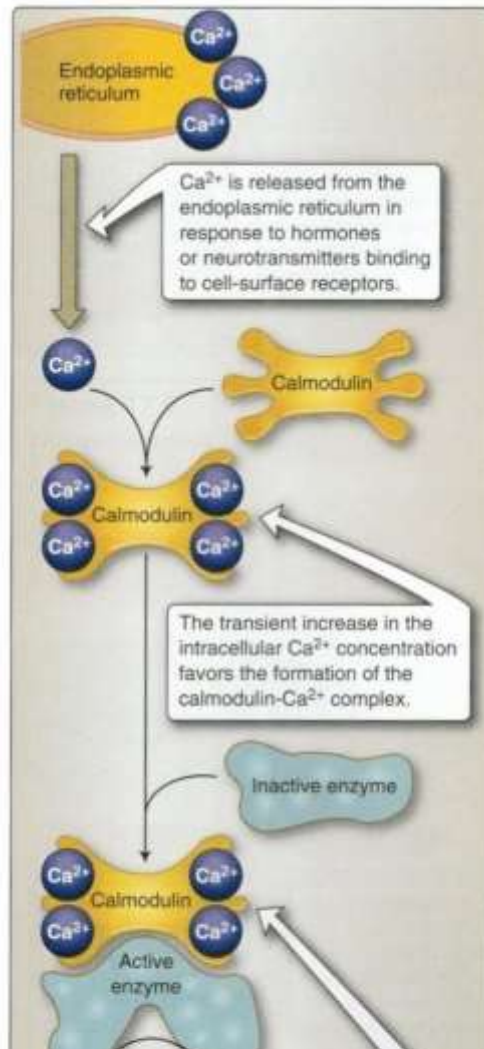
IP₃ → uvolnění Ca²⁺ z ER [FIG.]

Kalmodulin: Ca²⁺ vázající protein [FIG.]

aktivace Ca²⁺ -kalmodulin dependentní kinázy [FIG.]

Ca²⁺-kalmodulin dependentní kináza (CAMK): realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů

10. Ca²⁺ SIGNALIZACE:



Signalizace spojená s IP₃/DAG signalizací

IP₃ → uvolnění Ca²⁺ z ER [FIG.]

Kalmodulin: Ca²⁺ vázající protein [FIG.]

aktivace Ca²⁺-kalmodulin dependentní kinázy [FIG.]

Ca²⁺-kalmodulin dependentní kináza (CAMK): realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů
Ca²⁺ signalizace:

- Ca²⁺



10. Ca²⁺ SIGNALIZACE:

- kalmodulin (vazba)
↓
- CAMK (aktivace)
↓
- CREB protein (transkripční faktor) (aktivace) ↓
- CRE v regulační oblasti cílových genů (vazba) → transkripce → exprese příslušných proteinů → fyziologická odpověď

11. FUNKCE A VÝZNAM Ca²⁺ SIGNALIZACE:

Funkce Ca²⁺ signalizace: signalizace asociovaná s IP₃/DAG

signalizací, kde koncová proteinkináza PKC
fosforyluje různé cílové proteiny
(membránové receptory, Ca²⁺-ATPáza, Raf
kináza)

jiné typy signalizace

Regulace Ca²⁺ signalizace: Ca²⁺ ionofory

12. cAMP SIGNALIZACE:

Signalizace od receptorů spojených s G proteinem

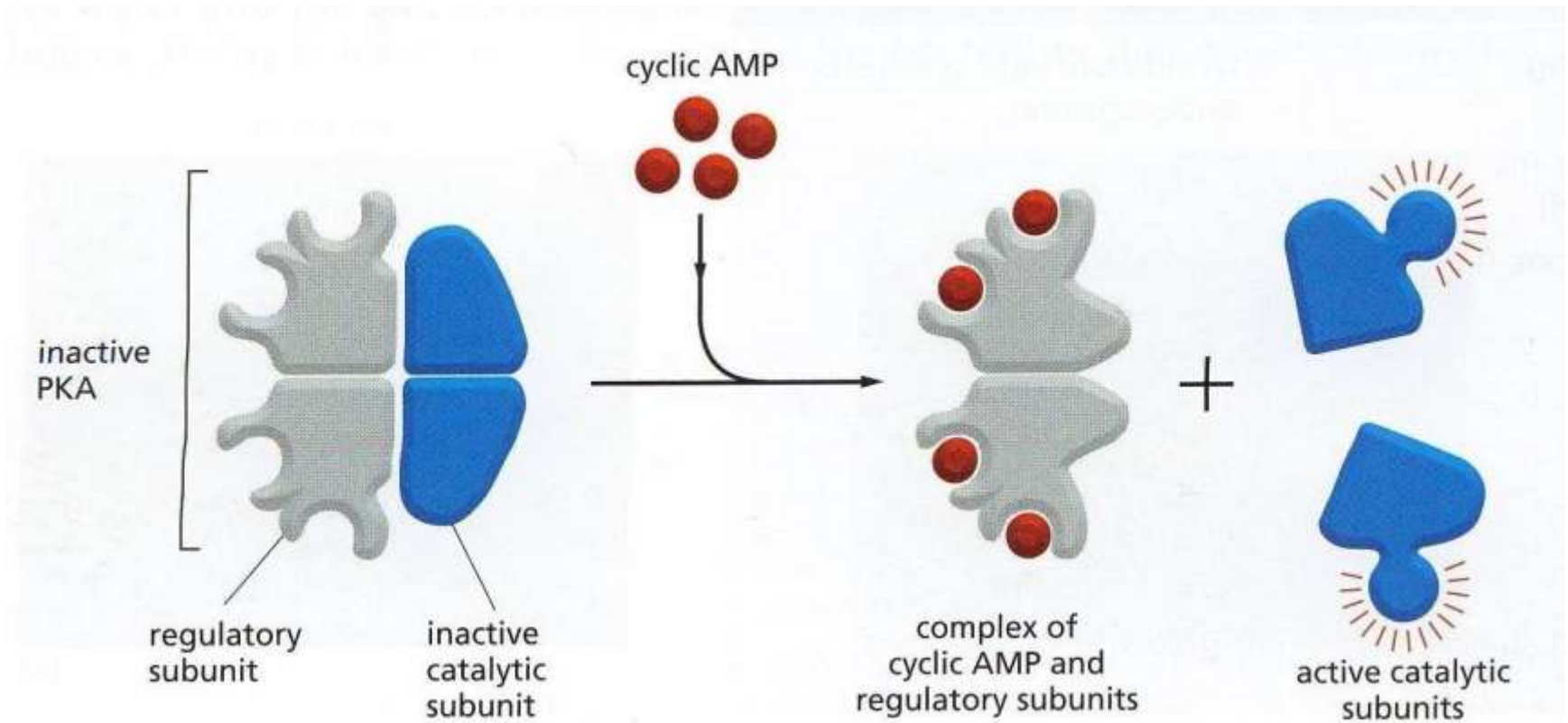
Aktivovaná adenylátcykláza: $ATP \rightarrow cAMP$

cAMP: aktivace proteinkinázy A [FIG.]

Proteinkináza A (PKA): serin-threoninkináza

realizace signálu na základě fosforylace
cílových proteinů

cAMP fosfodiesteráza: $cAMP \rightarrow AMP$



12. cAMP SIGNALIZACE:

Signalizace od receptorů spojených s G proteinem

Aktivovaná adenylátcykláza: $ATP \rightarrow cAMP$

cAMP: aktivace proteinkinázy A [FIG.]

Proteinkináza A (PKA): serin-threoninkináza

realizace signálu na základě fosforylace
cílových proteinů

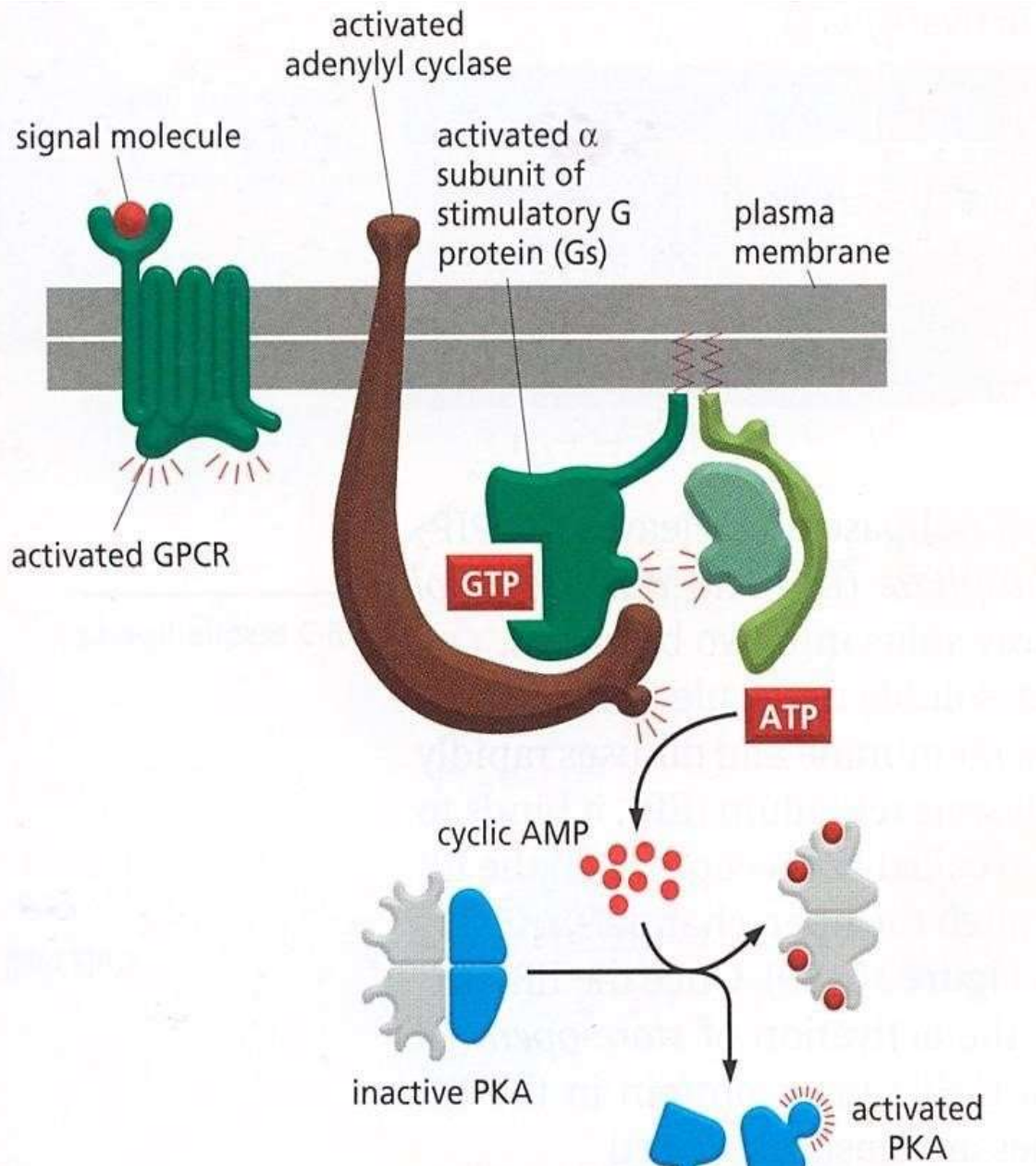
cAMP fosfodiesteráza: $cAMP \rightarrow AMP$

Příklad cAMP signalizace:

Stimulace glykogenolýzy glukagonem (játra):

- glukagon
↓
- glukagonový receptor v plazmatické membráně (aktivace)
↓
- G protein (aktivace)
↓
- adenylátcykláza (aktivace)
↓
- cAMP (produkce)
↓
- PKA (aktivace)
↓

- glykogenfosforyláza (aktivace) → glykogenolýza [FIG.]



13. FUNKCE A VÝZNAM cAMP SIGNALIZACE:

Aktivovaná PKA → fosforylace cílových proteinů

Cílové proteiny PKA:

- **Glykogenfosforyláza:** aktivace (indukce glykogenolýzy)
- **CREB** (cAMP response element binding) **protein** (transkripční faktor):
aktivace → vazba na CRE v regulační oblasti cílových genů
→ regulace exprese příslušných genů [FIG.]

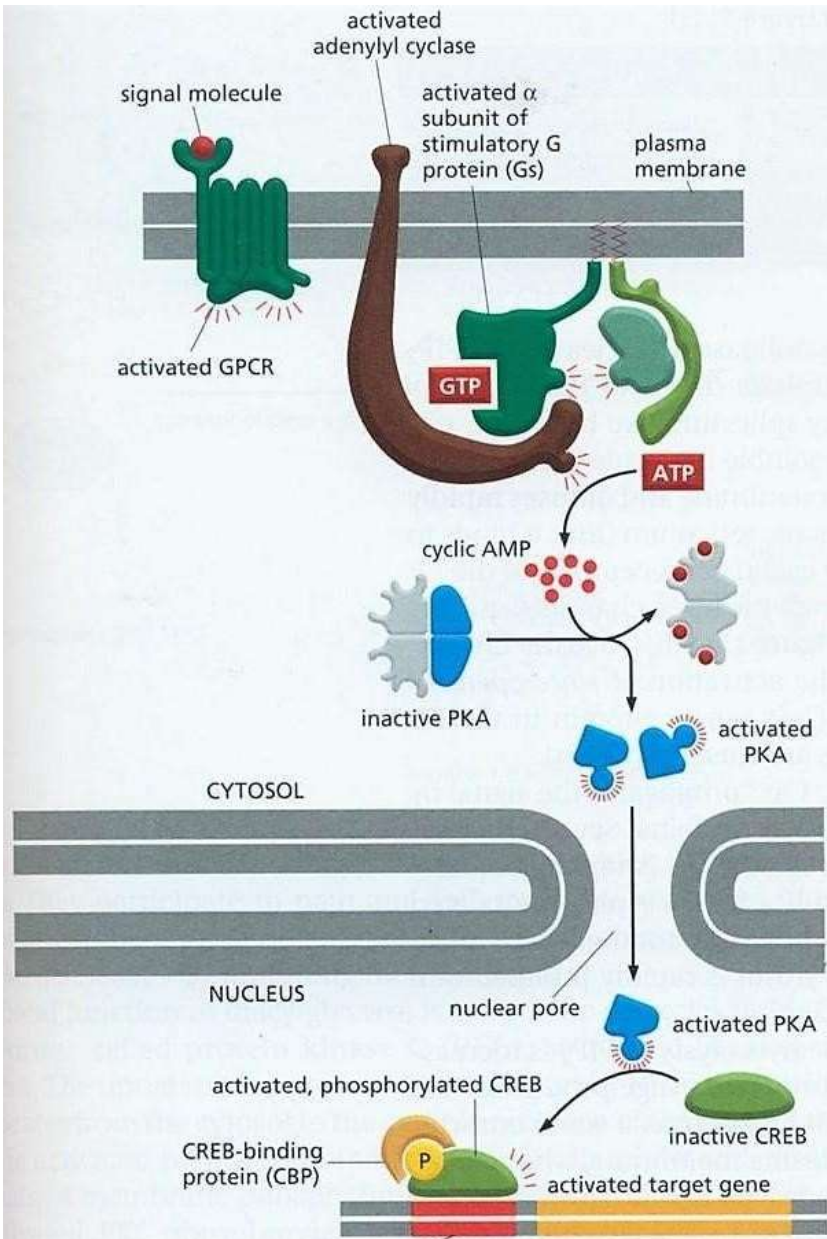


Figure 15-36

How a rise in intracellular cyclic AMP concentration can alter gene transcription

Funkce cAMP signalizace: regulace různých procesů v různých typech buněk

Příklad cAMP signalizace:

- Adrenalin/buňky srdečního svalu (β -adrenergní receptory): zvýšení frekvence kontrakce
- TSH/buňky štítné žlázy: sekrece thyroxinu
- Glukagon/jaterní buňky: glykogenolýza

Regulace cAMP signalizace: cholera toxin

inhibitory fosfodiesterázy (kofein, theofylin, theobromin)

14. SIGNALIZACE FOTORECEPTORŮ:

Přeměna světelného signálu na elektrický signál v tyčinkách sítnice

Aktivovaná cGMP fosfodiesteráza: $cGMP \rightarrow GMP$

cGMP: otevření ligandem regulovaných iontových kanálů v plazmatické membráně tyčinek sítnice

cGMP regulované iontové kanály: přeměna signálu světlem aktivovaného rhodopsinu na elektrický signál v tyčinkách sítnice (fotoreceptory) [FIG.]

Guanylátcykláza: $GTP \rightarrow cGMP$

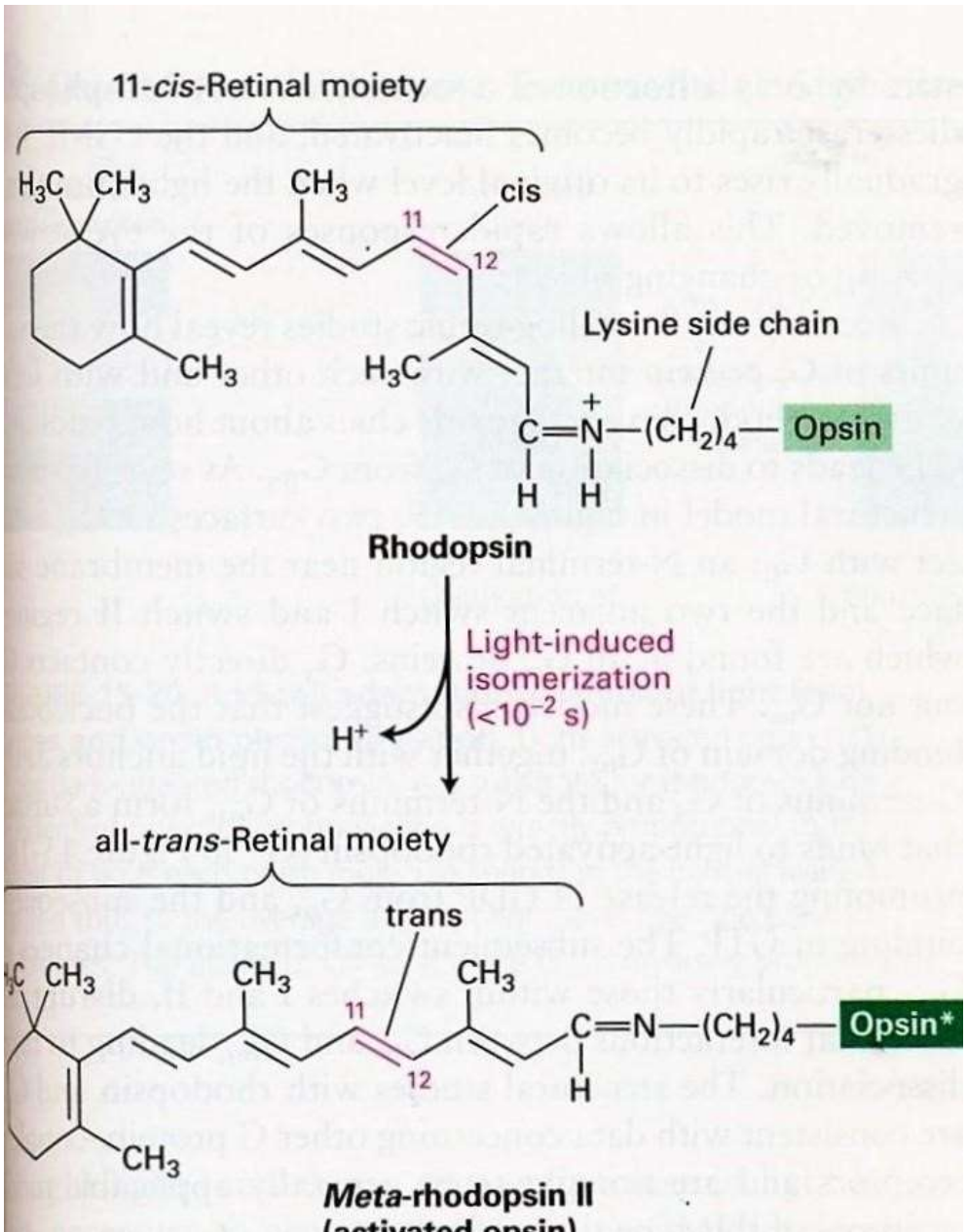


Figure 15-17

The light-triggered step in vision

14. SIGNALIZACE FOTORECEPTORŮ:

Přeměna světelného signálu na elektrický signál v tyčinkách sítnice

Aktivovaná cGMP fosfodiesteráza: $cGMP \rightarrow GMP$

cGMP: otevření ligandem regulovaných iontových kanálů v plazmatické membráně tyčinek sítnice

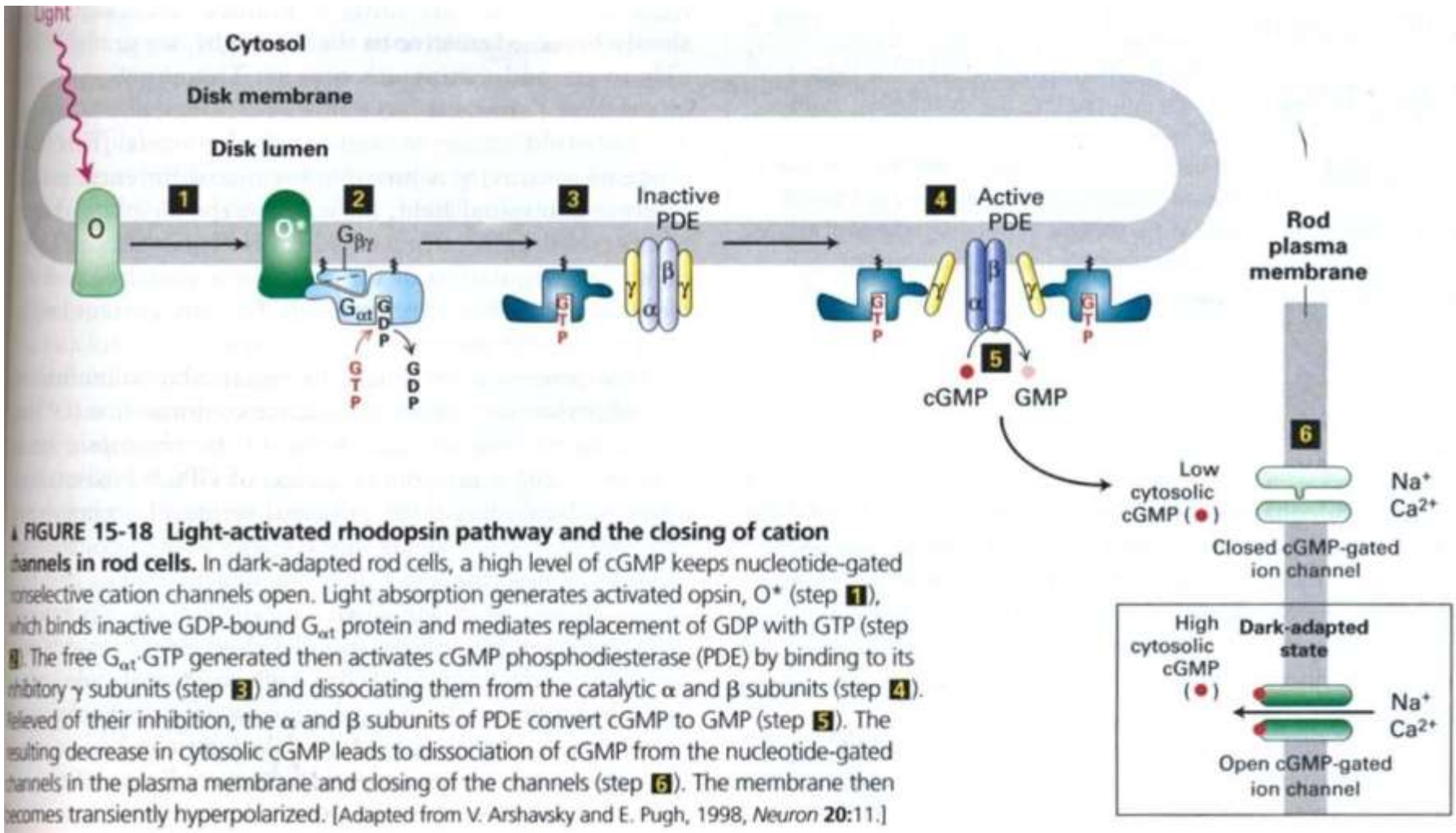
cGMP regulované iontové kanály: přeměna signálu světlem aktivovaného rhodopsinu na elektrický signál v tyčinkách sítnice (fotoreceptory) [FIG.]

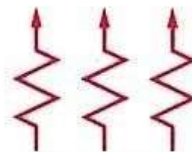
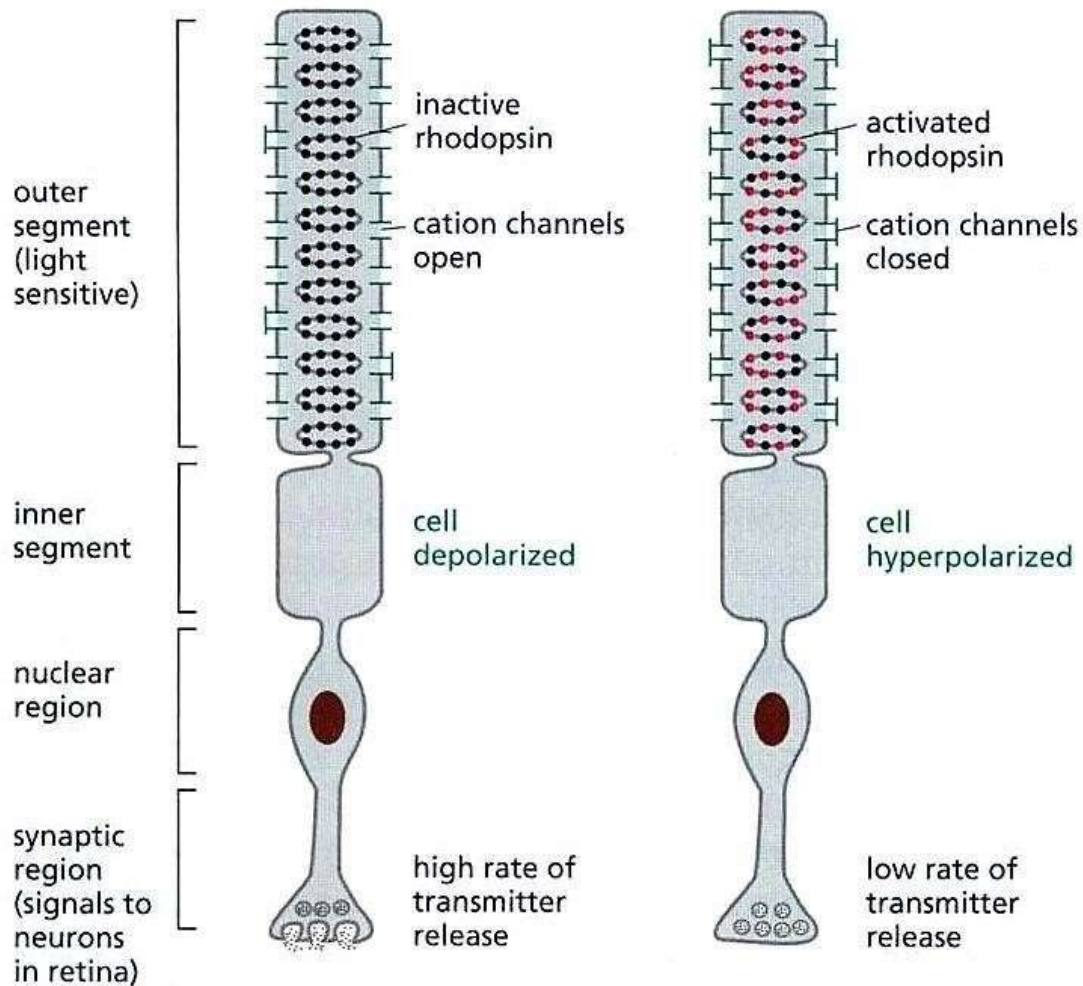
Guanylátcykláza: $GTP \rightarrow cGMP$

Signalizace fotoreceptorů:

- světelné záření
↓
- rhodopsin (aktivace)
↓
- G protein (aktivace)
↓

- cGMP fosfodiesteráza (aktivace) ↓
- cGMP (degradace)
↓
- cGMP regulovaný iontový kanál v plazmatické membráně tyčinek (snížení hladiny cGMP → uzavření kanálu) → hyperpolarizace membrány
[FIG.] [FIG.]





DARK

LIGHT

Figure 15-49 The response of a rod photoreceptor cell to light.

Rhodopsin molecules in the outer-segment discs absorb photons. Photon absorption closes cation channels in the plasma membrane, which hyperpolarizes the membrane and reduces the rate of neurotransmitter release from the synaptic region. Because the neurotransmitter inhibits many of the postsynaptic retinal neurons, illumination serves to free the neurons from inhibition and thus, in effect, excites them.

15. FUNKCE A VÝZNAM SIGNALIZACE FOTORECEPTORŮ:

Funkce signalizace fotoreceptoru: signalizace umožňující vidění (přeměna světelného signálu na chemický signál a následně na elektrický signál v tyčinkách sítnice)

Specializovaný typ signalizace

16. Ras/MAPK SIGNALIZACE:

Signalizace většinou klasických růstových faktorů (s výjimkou TGF- β)
přes receptorové tyrosinkinázy

Ligandy receptorových tyrosinkináz:

- **EGF**
- **FGF-1, FGF-2**
- **HGF**
- **IGF-I, IGF-II, insulin**
- **NGF**
- **PDGF [FIG.]**

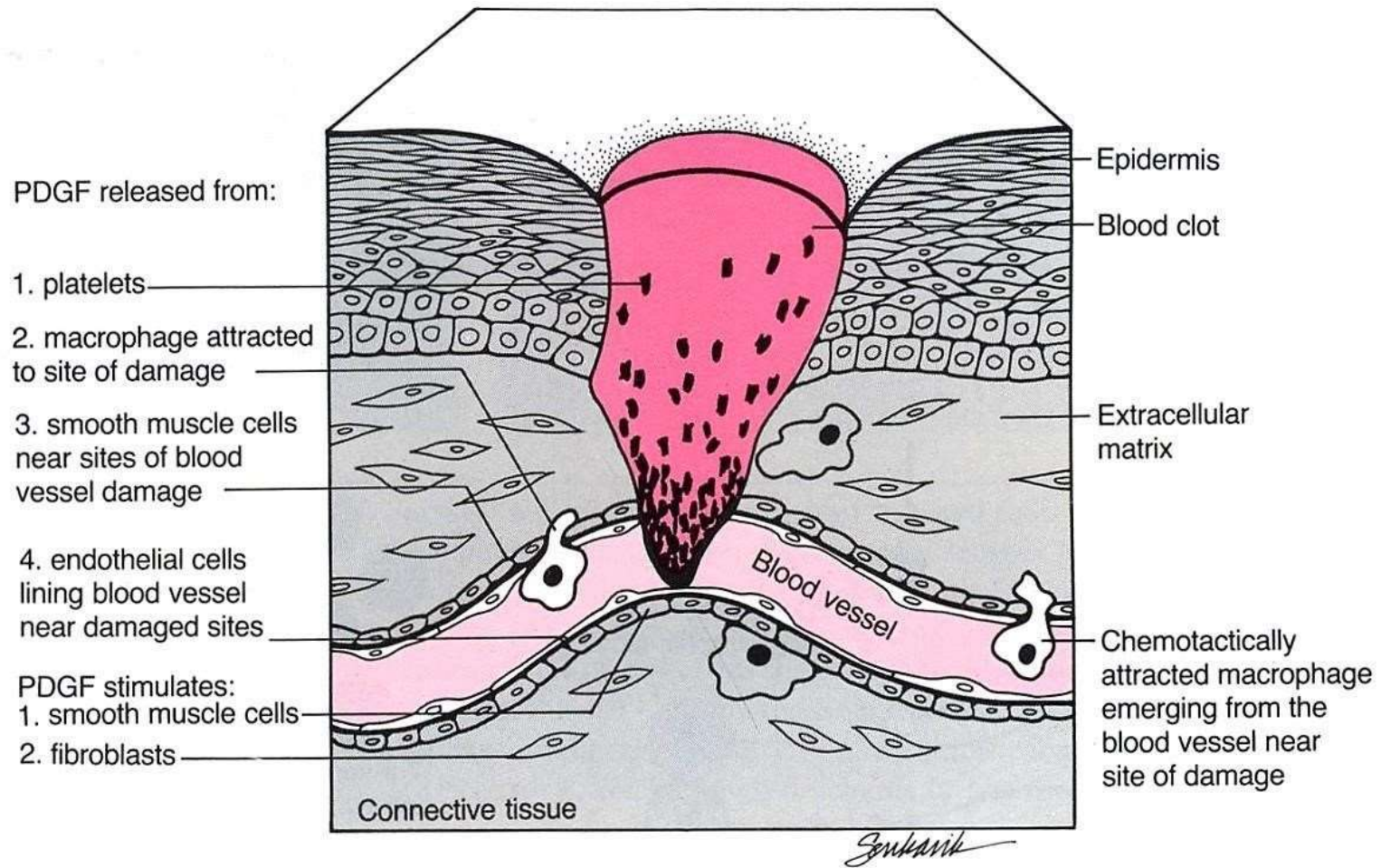


Figure 7-7. PDGF contributes to the process of wound healing at the site of vascular injury by involving many cell types.

Ras/MAPK signalizace:

Aktivace Ras proteinu: přes adaptorové proteiny (GRB2, SOS)

Ras-GDP → Ras-GTP [FIG.]

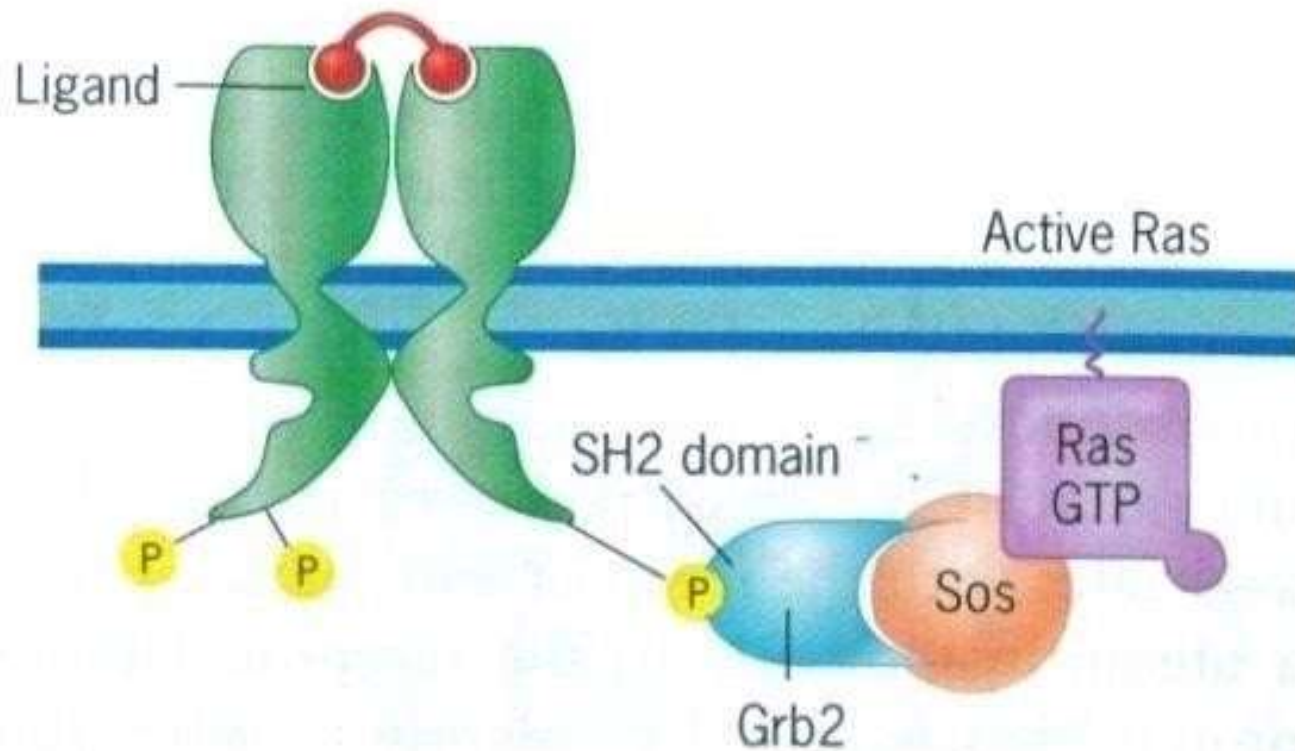
Aktivovaný Ras protein: aktivace **Raf kinázy**

Kinázová kaskáda: **Raf** → **MAPKK (MEK)** → **MAPK (ERK)**

serin-threoninkinázy

MAP kináza: realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů [FIG.]

Receptor tyrosine kinase and adaptor proteins.



Ras/MAPK signalizace:

Aktivace Ras proteinu: přes adaptorové proteiny (GRB2, SOS)

Ras-GDP → Ras-GTP [FIG.]

Aktivovaný Ras protein: aktivace **Raf kinázy**

Kinázová kaskáda: **Raf** → **MAPKK (MEK)** → **MAPK (ERK)**
serin-threoninkinázy

MAP kináza: realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů
[FIG.]

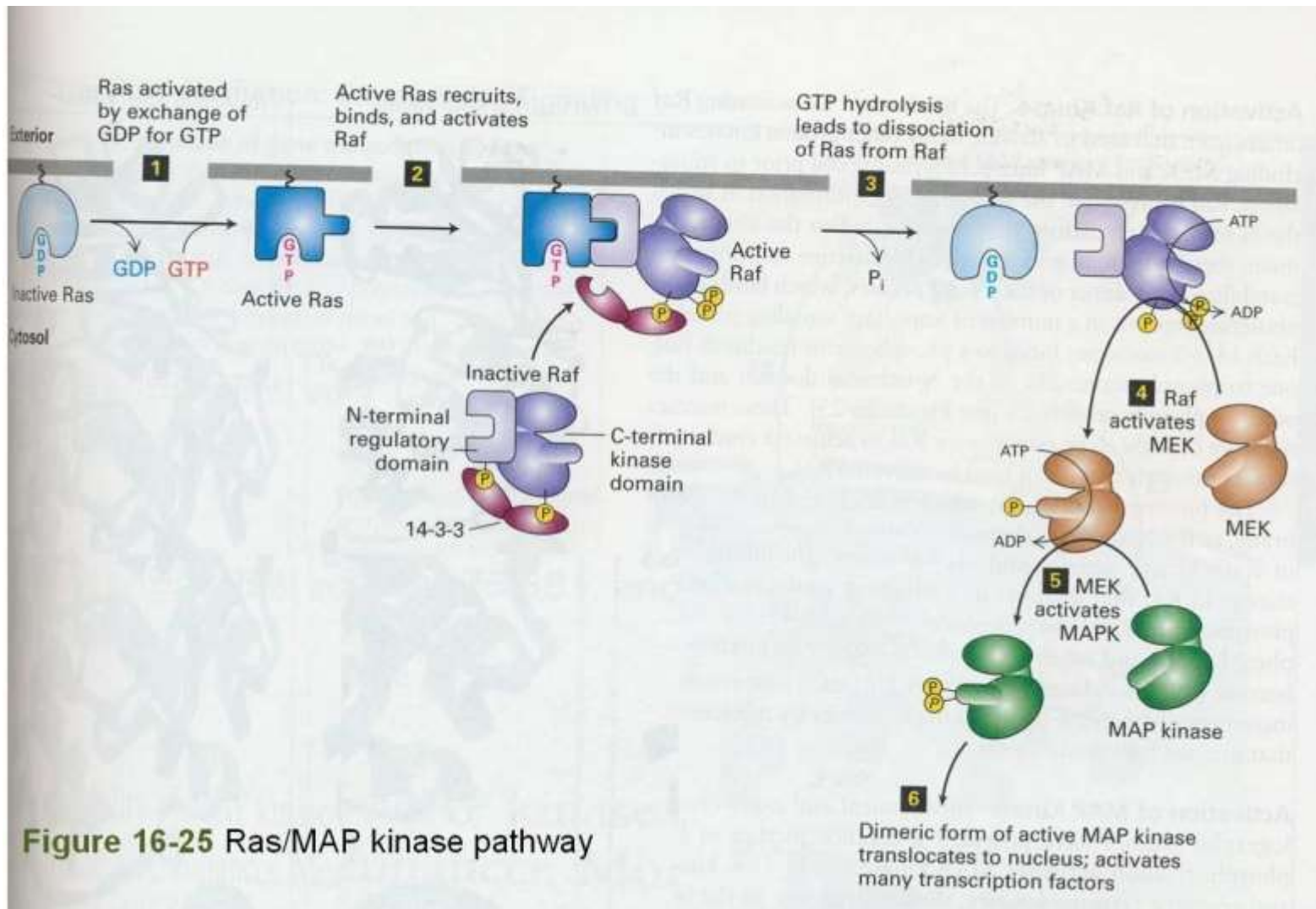


Figure 16-25 Ras/MAP kinase pathway

Příklad Ras/MAPK signalizace:

Stimulace proliferace EGF (epiteliální buňky):

- EGF
↓
- EGF receptor v plazmatické membráně (dimerizace → aktivace)
↓
- adaptorové proteiny: GRB2, SOS (aktivace)
↓
- Ras (aktivace)
↓
- Raf (aktivace)
↓
- MAPKK (aktivace)
↓
- MAPK (aktivace)

- ↓
 - SRE (regulační oblast genu c-fos) → transkripce → exprese c-Fos proteinu → proliferace [FIG.]

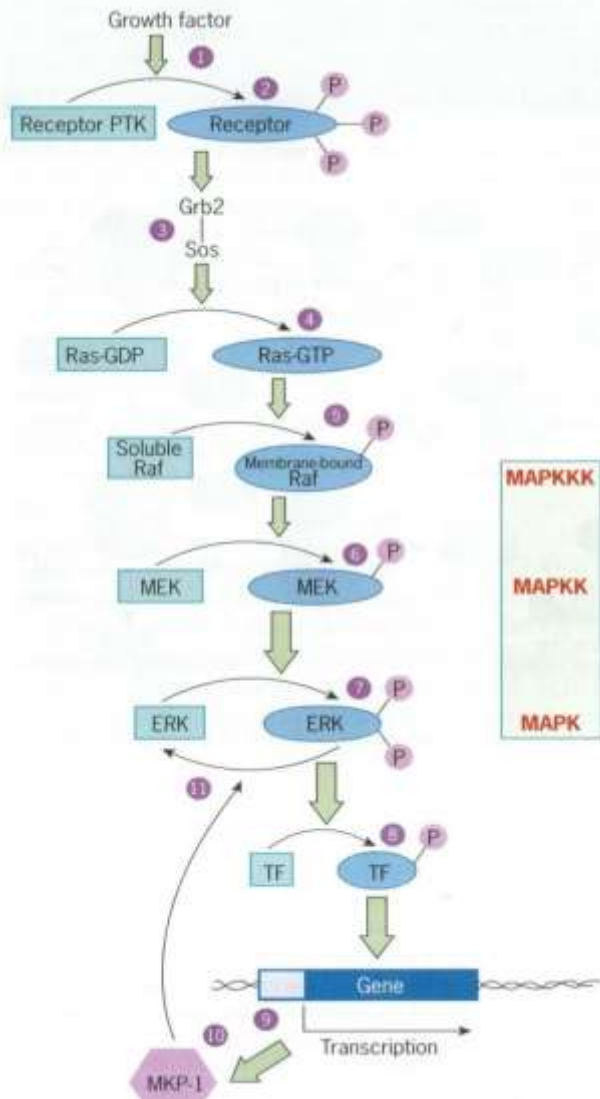


FIGURE 15.20 The steps of a generalized MAP kinase cascade. Binding of growth factor to its receptor (step 1) leads to the autophosphorylation of tyrosine residues of the receptor (step 2) and the subsequent recruitment of the Grb2-Sos proteins (step 3). This complex causes the GTP-GDP exchange of Ras (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.)

17. FUNKCE A VÝZNAM Ras/MAPK SIGNALIZACE:

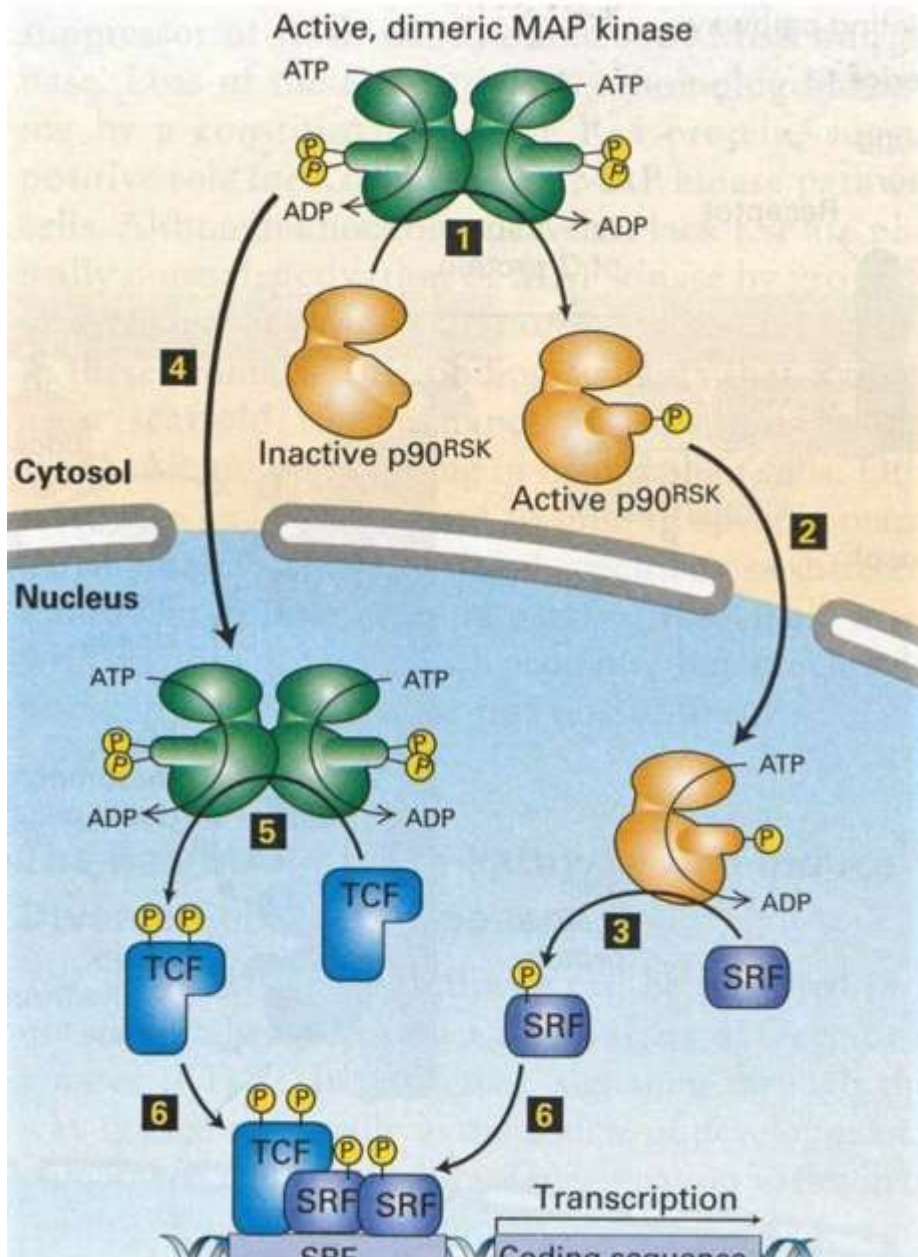
Aktivovaná MAPK → fosforylace řady transkripčních faktorů → indukce exprese řady příslušných genů [FIG.]

Funkce Ras/MAPK signalizace: většinou regulace proliferace v různých typech buněk

Příklady Ras/MAPK signalizace:

- Insulin/různé typy buněk: regulace metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů
- EGF/epiteliální buňky: stimulace proliferace
- HGF/hepatocyty: stimulace proliferace

Regulace Ras/MAPK signalizace: řada inhibitorů kináz Ras/MAPK signální dráhy (využití v terapii nádorů)



► **FIGURE 16-27 Induction of gene transcription by MAP kinase.** Steps **1–3**: In the cytosol, MAP kinase phosphorylates and activates the kinase p90^{RSK}, which then moves into the nucleus and phosphorylates the SRF transcription factor. Steps **4** and **5**: After translocating into the nucleus, MAP kinase directly phosphorylates the transcription factor TCF. Step **6**: Phosphorylated TCF and SRF act together to stimulate transcription of genes (e.g., c-fos) that contain an SRE sequence in their promoter.

17. FUNKCE A VÝZNAM Ras/MAPK SIGNALIZACE:

Aktivovaná MAPK → fosforylace řady transkripčních faktorů → indukce exprese řady příslušných genů [FIG.]

Funkce Ras/MAPK signalizace: většinou regulace proliferace v různých typech buněk

Příklady Ras/MAPK signalizace:

- Insulin/různé typy buněk: regulace metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů
- EGF/epiteliální buňky: stimulace proliferace

- HGF/hepatocyty: stimulace proliferace

Regulace Ras/MAPK signalizace: řada inhibitorů kináz Ras/MAPK signální dráhy (využití v terapii nádorů)

18. PI3K/Akt SIGNALIZACE:

Signalizace některých cytokinů („viability factors“) přes receptorové tyrosinkinázy Klasický „viability factor“ je **IGF-I**

PI3K signalizace:

Aktivace PI3 (fosfoinositid3) kinázy: aktivované intracelulární domény receptorové tyrosinkinázy [FIG.]

Aktivovaná PI3 kináza: produkce PIP_3 → aktivace proteinkinázy B

Proteinkináza B (PKB) (Akt): serin-threoninkináza

realizace signálu na základě fosforylace
cílových proteinů [FIG.]

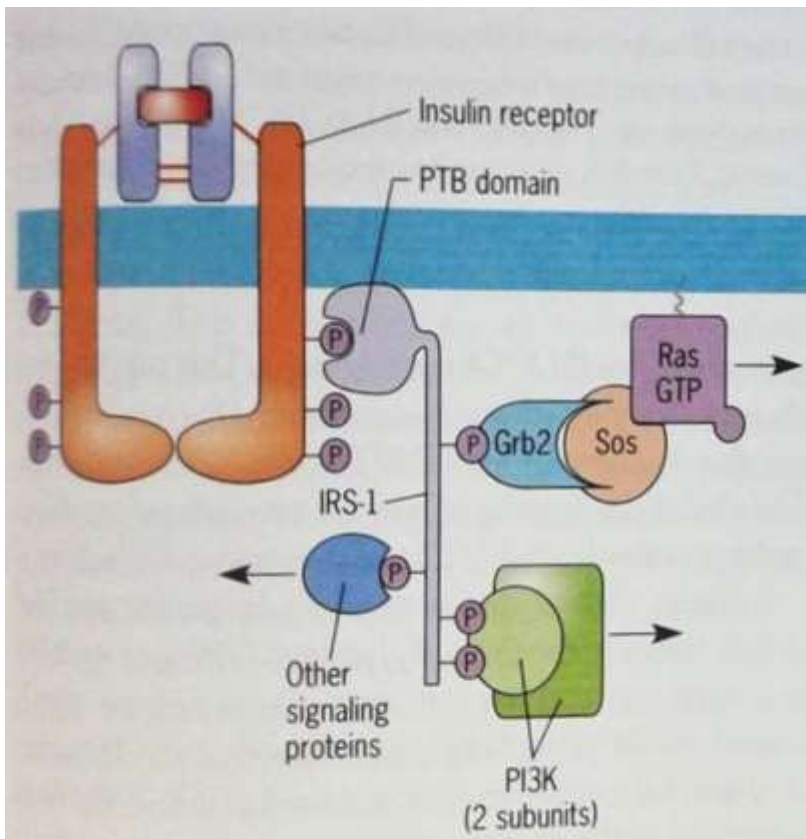


FIGURE 15.23 The role of tyrosine-phosphorylated IRS in activating a variety of signaling pathways. (a) Schematic representation of an IRS polypeptide. The N-terminal portion of the molecule contains a PH domain that allows it to bind to phosphoinositides of the membrane and a PTB domain that allows it to bind to a specific phosphorylated tyrosine residue (#960) on the cytoplasmic domain of an activated insulin receptor. Once bound to the insulin receptor, a number of tyrosine residues in the IRS may be phosphorylated (indicated as Y). These phosphorylated tyrosines can serve as binding sites for other proteins, including a lipid kinase (PI3K), an adaptor protein (Grb2), and a protein-tyrosine phosphatase (Shp2). (b) Phosphorylation of IRSs by the activated insulin receptor is

dimensional molecule for purposes of illustration.) (c) Activation of PI3K leads to the formation of membrane-bound phosphoinositides, including PIP_3 . One of the key kinases in numerous signaling pathways is PKB, which interacts at the plasma membrane with PIP_3 by means of a PH domain on the protein. This interaction changes the conformation of the PKB molecule, making it a substrate for another PIP_3 -bound kinase (PDK1), which phosphorylates PKB. The second phosphate shown linked to PKB is added by a second kinase, mostly likely mTOR. Once activated, PKB dissociates from the plasma membrane and moves into the cytosol and nucleus. PKB is a major component of a number of separate signaling pathways that mediate the insulin response. These pathways lead to

18. PI3K/Akt SIGNALIZACE:

Signalizace některých cytokinů („viability factors“) přes receptorové tyrosinkinázy Klasický „viability factor“ je **IGF-I**

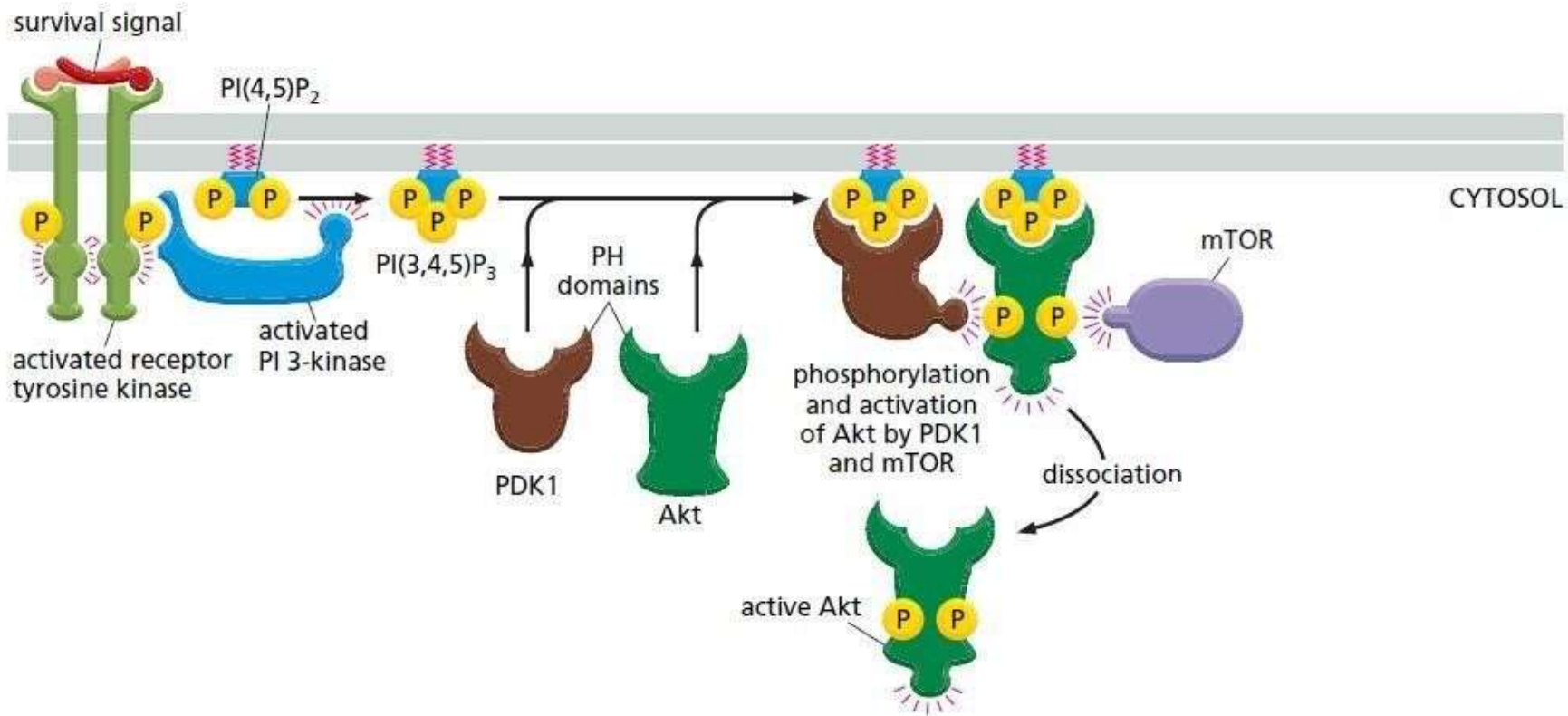
PI3K signalizace:

Aktivace PI3 (fosfoinositid3) kinázy: aktivované intracelulární domény receptorové tyrosinkinázy [FIG.]

Aktivovaná PI3 kináza: produkce PIP_3 → aktivace proteinkinázy B

Proteinkináza B (PKB) (Akt): serin-threoninkináza

realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů [FIG.]



Příklad PIK/Akt signalizace:
 Stimulace přežívání IGF-I (různé typy buněk):

- IGF-I
↓
- IGF-I receptor v plazmatické membráně (aktivace) ↓
- PI3K (aktivace)
↓
- PIP₃ (produkce)
↓
- PKB (Akt) (aktivace)
↓
- Bad (fosforylace/aktivace)
↓
- protein 14-3-3 (vazba Bad → inaktivace) → inhibice apoptózy → přežívání [FIG.]

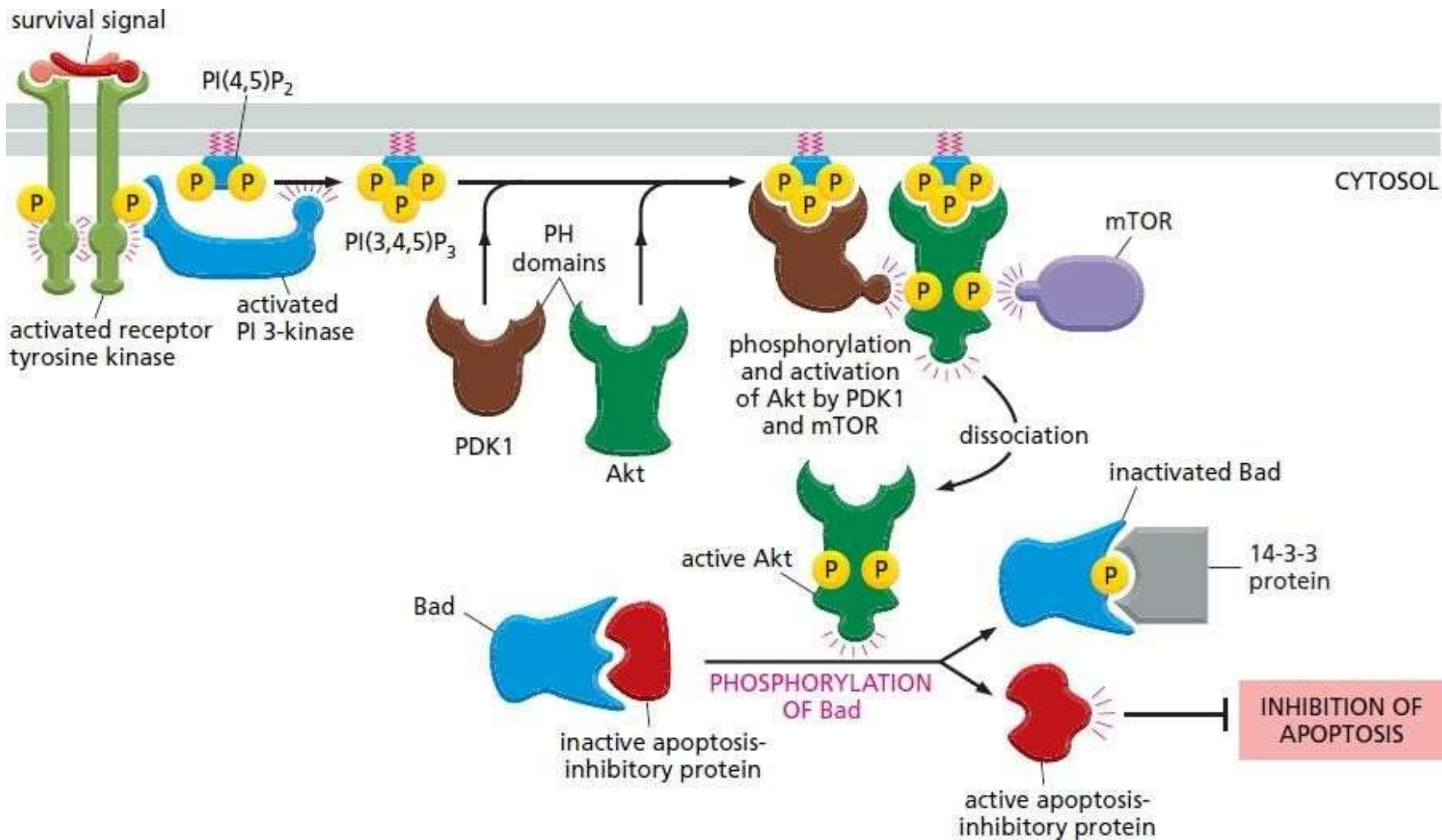


Figure 15-64

One way in which signaling through PI 3-kinase promotes cell survival.

19. FUNKCE A VÝZNAM PI3K/Akt SIGNALIZACE:

Aktivovaná PKB (Akt) → fosforylace proteinu Bad → inhibice apoptózy
(přežívání buněk)

Funkce PI3K/Akt signalizace: zajištění přežívání buněk

Příklad PI3K/Akt signalizace:

IGF-I/různé typy buněk: přežívání

Regulace PI3K/Akt signalizace: inhibitory PI3K a PKB (Akt)
(terapie nádorů)

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/).