

SIGNALIZACE MEZI BUNKAMI

Mezibunecná komunikace

- koordinace rustu, diferenciaci, metabolismu bunek tkání a jiných mnohobunecných struktur
- bunky - komunikace přímým kontaktem bunka-bunka - specialisované spoje v plasmatické membráně - výmena malých molekul - napr. koordinace metabolických odpovědí; určení tvaru bunek
- interakce bunka-bunka = počátek vývoje a diferenciaci tkání, vazba specifického proteinu jedné bunky na receptor bunky druhé
- extracelulární **signální molekuly** - syntetizovány “**signalizujícími**” bunkami vyvolají odpověď jen v “**cílových**” bunkách, majících **receptory**
- **signální transdukce** - proces “premeny” extracelulárního signálu na bunecnou odpověď

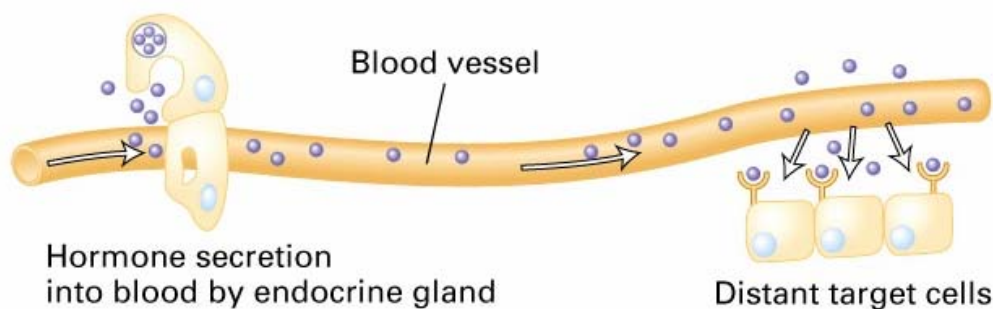
Komunikace extracelulárními signály: 6 kroku

- 1) syntéza signální molekuly “signalizující” bunkou
- 2) uvolnění signální molekuly “signalizující” bunkou
- 3) transport “signálu” k cílové bunce
- 4) detekce “signálu” specifickým receptorovým proteinem
- 5) změna bunecného metabolismu, funkce nebo vývoje vyvolaná komplexem signál-receptor
- 6) odstranění signálu, obvykle “ukončí” bunecnou odpověď

Eukaryotické (i prokaryotické) mikroorganismy:

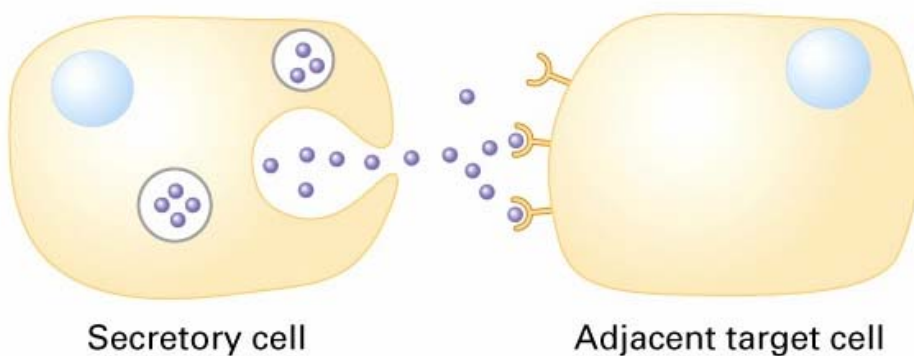
- sekretované molekuly - koordinují agregaci individuálních bunek pro různé diferenciacní procesy (párování, tvorba mnohobunecných struktur etc.) - **feromony** (i u živočichu nebo ras, uvolňování do vzduchu nebo do vody)
 - rostliny a živočichové - extracelulární signální molekuly, fungující uvnitř organismu - kontrola metabolických procesů uvnitř bunek, růst tkání, syntéza a sekrece proteinu.
- 3 typy signalisace extracelulárními sekretovanými molekulami u živočichu : **endokrinní, parakrinní a autokrinní + signal b-b**

Signalisace na ruznou vzdálenost (zivocichové)



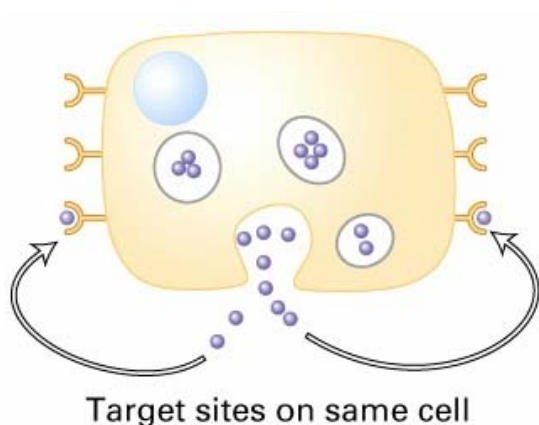
1. ENDOKRINE

signální molekuly **hormony** - ovlivní cílové bunky vzdálené od místa syntézy



2. PARACRINE

signální molekuly uvolnené bunkou ovlivní cílové bunky v tesné blízkosti **nervové bunky - neurotransmitery**

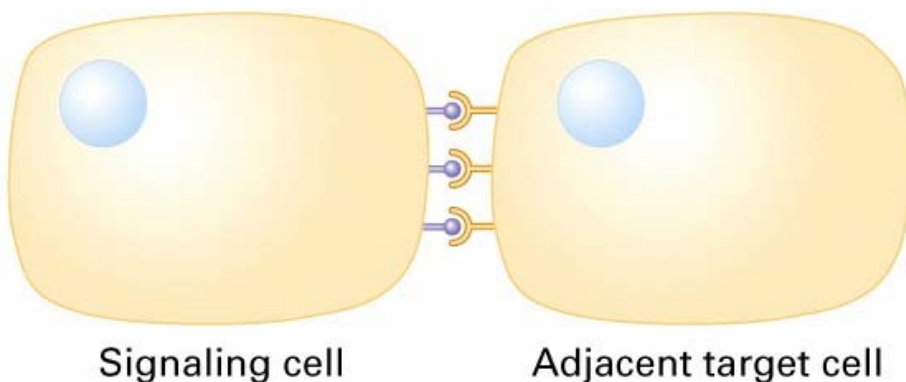


Key:

- Extracellular signal
- Y Receptor
- Membrane-attached signal

3. AUTOCRINE

Bunky odpovídají na látky, které samy produkují **rustové faktory** stimulují rust b., které je produkují (nádorové b)



4. Signalisace proteiny plasmatické membrány

- Některé signální molekuly - kombinace více typu signalisací - napr. **Epinephrine** - jako neurotransmitter i jako hormon

Receptorové proteiny

- specifické proteiny lokalizované na povrchu cílové bunky, nebo v cytosolu nebo v jádře
- signální molekula (hormon, feromon, neurotransmitter) unguje jako ligand, který se váže do specifického místa receptoru
- vazba ligandu vyvolá změnu konformace receptoru - iniciace bunecných zmen
- různé skupiny bunek - různé receptory pro stejný ligand - různé odpovedi na stejný signál
- různé ligand/receptor komplexy = mohou vyvolat stejné b. odpovedi u urcitých typu bunek.

Receptorový protein - vazebná specifita pro určitý ligand

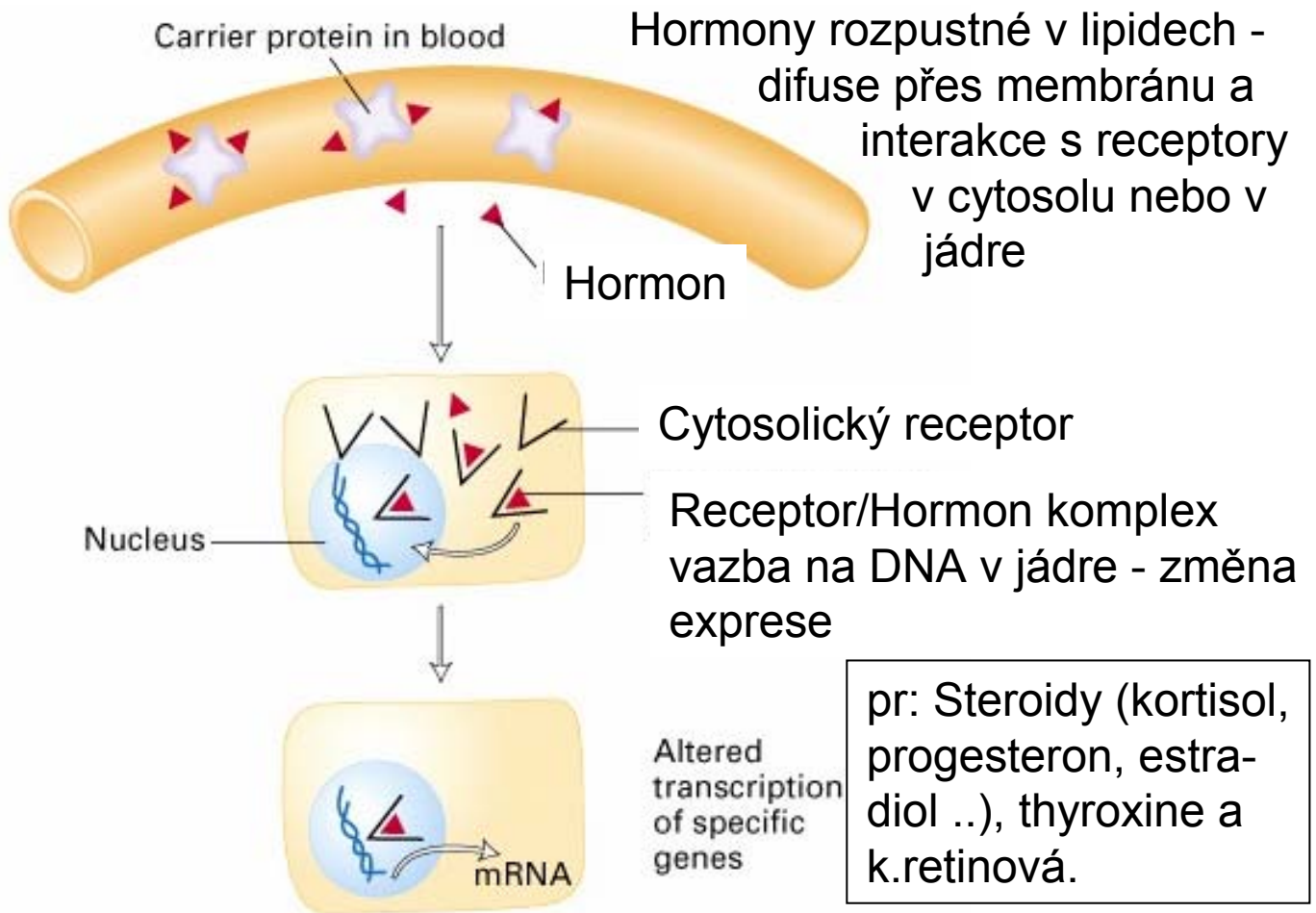
Ligand/receptor komplex - efektorová specifita - vyvolá specifickou bunecnou odpoved

- Ve vetsine prípadu - role ligandu je pouze se vázat na receptor ligand není metabolisován na užitečné produkty, nemá enzymatickou aktivitu
- Cílové bunky - vetsinou modifikují nebo degradují ligand - modifikace nebo terminace odpovedi na signál

Klasifikace signálních hormonu - podle solubility a lokalisace

- 1. Malé lipofilní molekuly**, které difundují přes plasmatickou membránu a interagují s intracelulárními receptory
- 2. Hydrofilní molekuly**, které se váží na receptory na bunecném povrchu
- 3. Lipofilní molekuly**, které se váží na receptory na bunecném povrchu

1. Malé lipofilní molekuly a intracelulární receptory



Steroidy: syntetizovány z cholesterolu, účinné hodiny - dny, ovlivnění růstu a diferenciací specifických tkání
steroid/receptor komplexy - regulace transkripce, efekt na stabilitu specifické mRNA

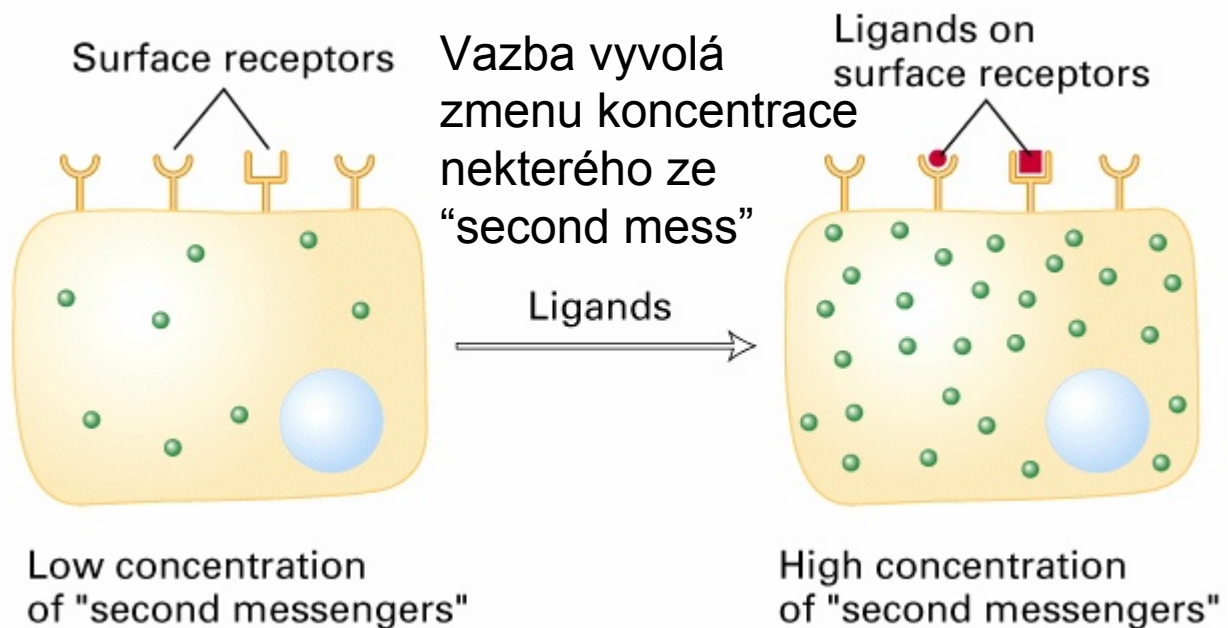
Thyroidní hormony: stimulace exprese řady enzymů cytosolu katalyzující katabolismus glukosy, tuku a proteinu, + enzymů katalyzujících oxidativní fosforylaci mitochondrií

Retinoidy:

polyisoprenoidní lipidy odvozené z vitamínu A (retinol)

- regulace buněčné proliferace, diferenciací, b.smrti
- řada retinoidních derivátů, dva typy receptorových skupin, tvoří heterodimery
- během vývoje - fungují jako mediátory interakce b-b

2,3 Hormony vážící se na povrchové receptory



2. Ve vode rozpustné hormony

- nedifundují přes membrány, vazba na povrchový receptor

a) peptidové hormony (pr. Insulin, růstové faktory, glucagon)
velikost of několika AK až proteiny

b) malé nabité molekuly (pr. epinephrine, histamine) odvozené z aminokyselin; fungují jako hormony a neurotransmitery

- často indukují modifikaci aktivity jednoho či více enzymu, které v cílových buňkách už jsou, účinek hormonu je téměř okamžitý a obvykle netrvá dlouho

- mohou navodit i změny genové exprese (trvají hodiny - dny)

- mohou vyvolat i ireversibilní změny - bunecná diferenciace

3. Lipofilní hormony

- **prostaglandiny** (~ 16 různých typů v 9 chemických skupinách - PGA - PGI)

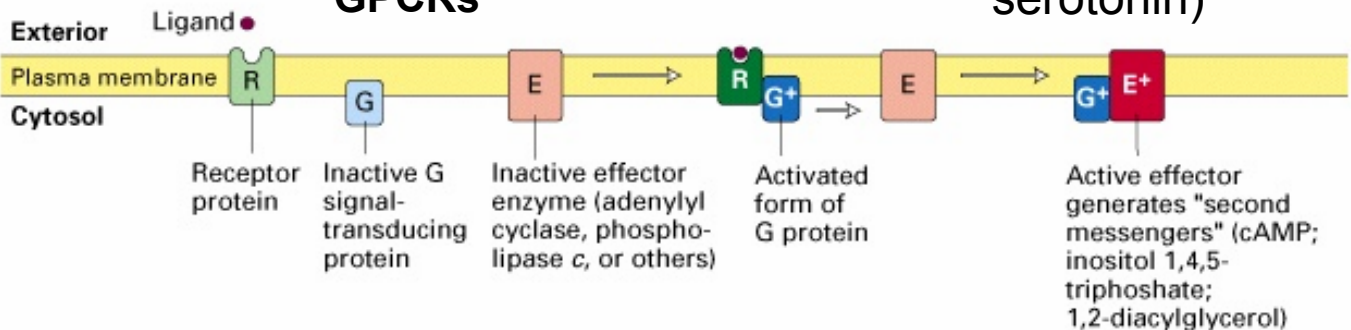
- patří do skupiny tzv. **eicosanoidních** hormonů (20 C) syntetizovaných z prekursoru **arachidonatu** (arachidonic acid), vzniká z fosfolipidu a diacyl glycerolu

- parakrinní i autokrinní signalizace, modulace řady odpovědí

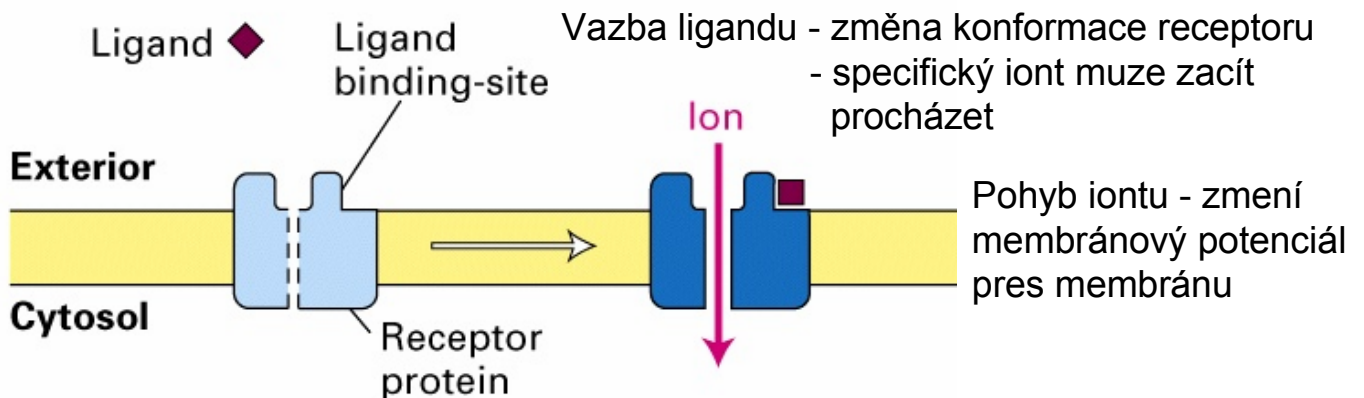
Klasifikace receptoru bunecného povrchu

1. G-protein coupled receptors (epinephrine, glucagon, serotonin)

GPCRs

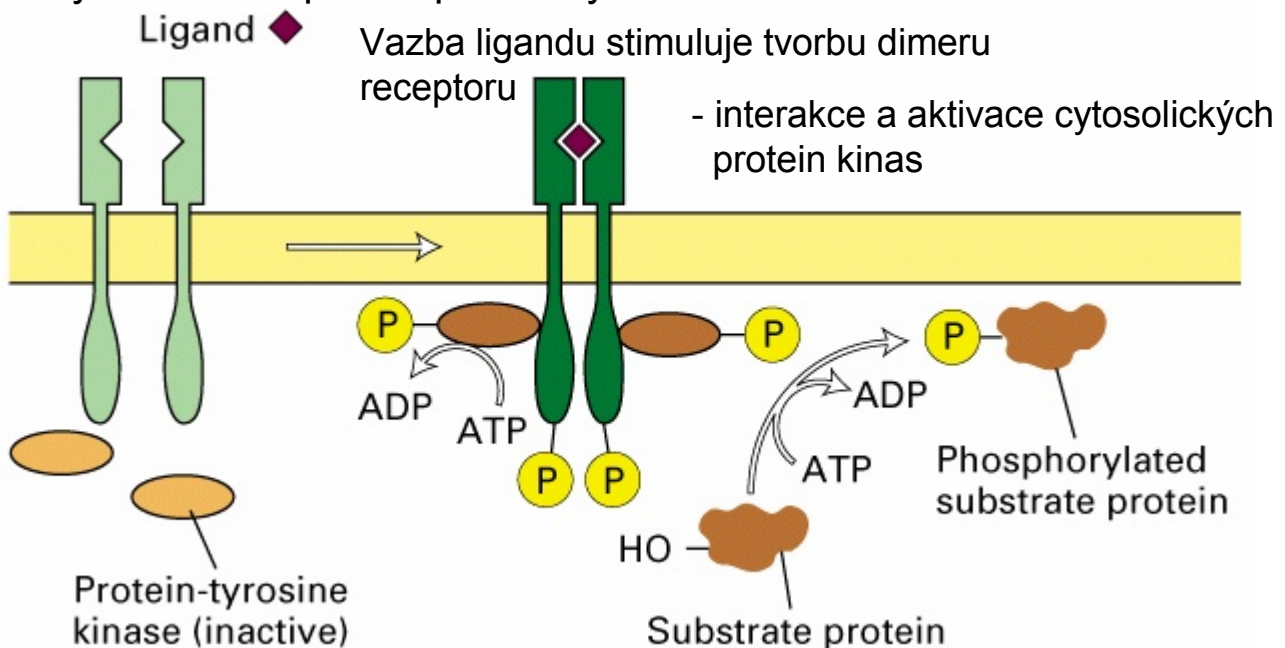


2. Ion-channel receptors (acetylcholine)



3. Tyrosine-kinase linked receptors (erythropoietin, interferons)

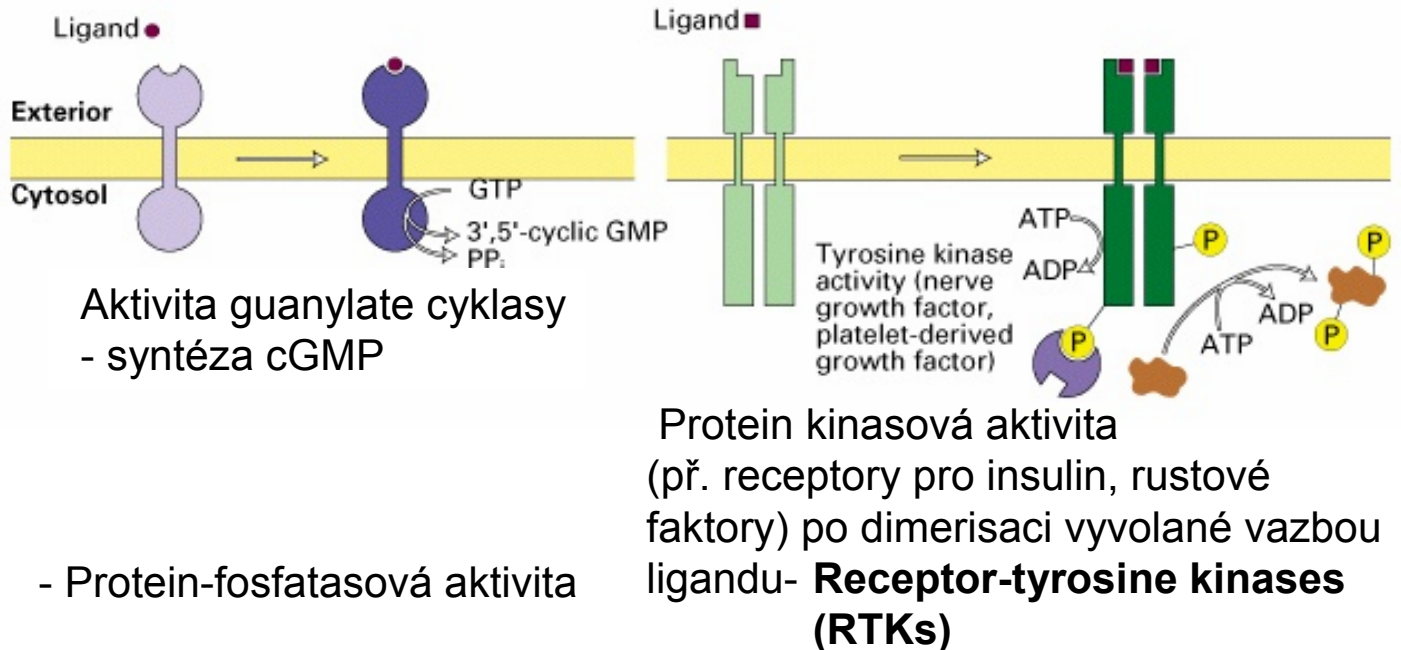
- cytokine-receptor superfamily



Receptor nemá enzymatickou aktivitu

4. Receptory s vnitřní enzymatickou aktivitou

Vazba ligandu - stimuluje enzymatickou aktivitu receptoru



Působení hormonu je často zprostředkováno molekulami “second messenger”

- vazba ligandu - krátkodobý vzrůst (nebo pokles) koncentrace intracelulární signální molekuly tzv. “second messenger”

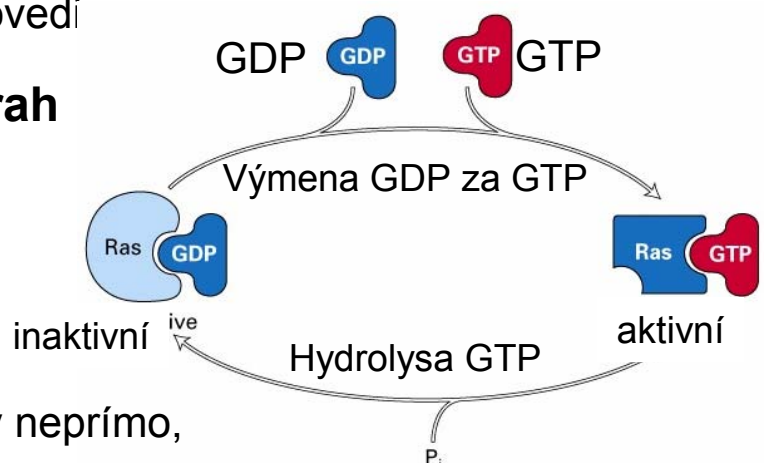
cAMP, cGMP, DAG (diacyl glycerol), **IP3** (inositol trisphosphate), **phosphoinositides** (inositol phospholipides), **Ca²⁺**

- změna koncentrace vede k alteraci aktivity enzymu nebo jiných proteinu
- metabolické funkce - utilizace glukosy, ukládání a mobilisace tuku sekrece bunecných produktu
- zrušení vazby - ukončení odpovědi

Konservativní proteiny drah signální transdukce

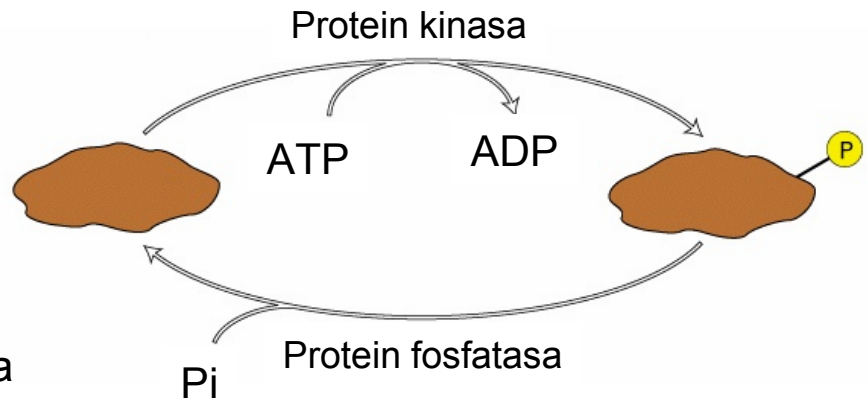
1. GTPase switch proteiny

- trimerní G-proteiny - vázány na receptory
- monomerní Ras a Ras-like proteiny - s receptory spojeny nepřímo, prostřednictvím jiných proteinu



2. Protein kinasy

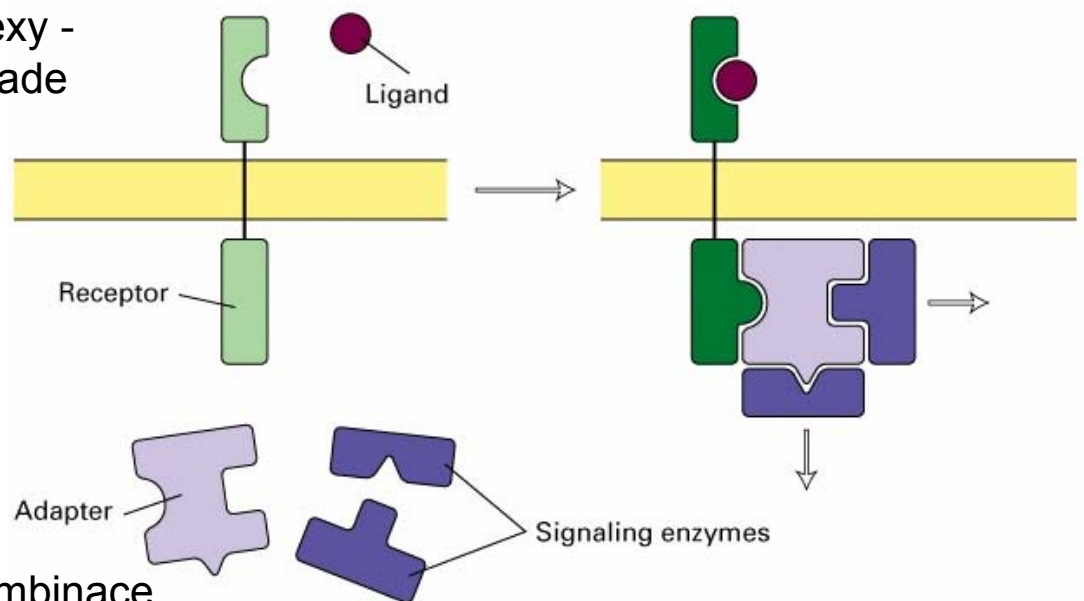
- zmeny ve fosforylaci
- mohou být součástí receptoru, nebo v cytosolu, nebo asociované s plasmatickou membránou
- savčí bunky: **Tyr - PK** a **Ser/Thr - PK**
- katalytická aktivita PK - modifikována fosforylací, přímou vazbou jiných proteinu, zmenami hladiny "second messengers"
- protein fosfatasy



3. Adapterové proteiny - rada signálních drah - multiproteinové signální komplexy - držené pohromade adaptery

adaptrtery:

- nemají katalytickou aktivitu
- neaktivují efektorový protein
- mají různé kombinace domén - fungují jako "docking" místa pro jiné proteiny

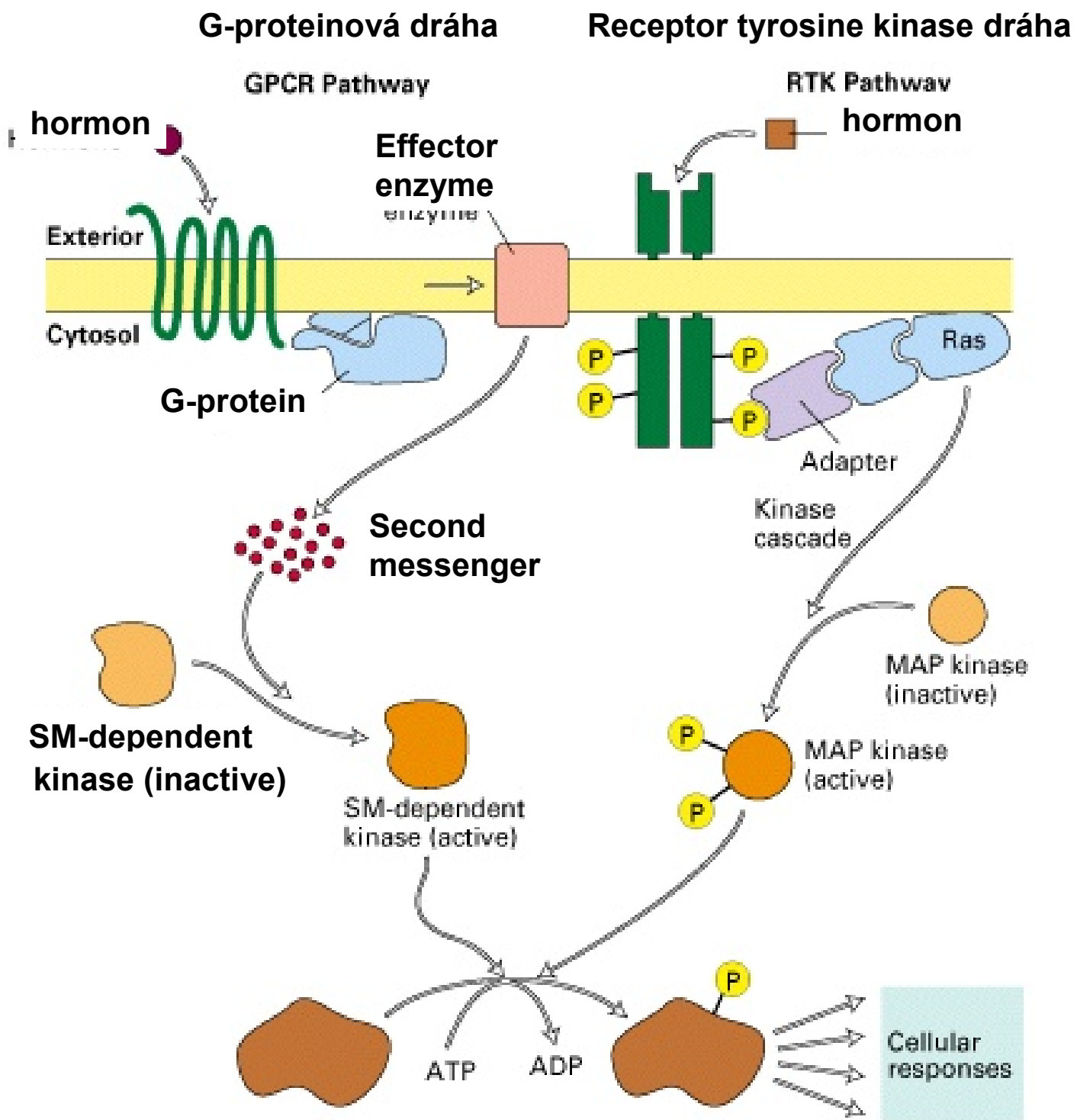


Pr.: Domény váží fosfotyrosinové zbytky (SH2 a PTB domény); prolin-bohaté sekvence (SH3 a WW domény), phosphoinositidy (PH domény), C-terminální sekvence s hydrofobními sekvencemi (PDZ domény)

- adaptery - buď několik stejných domén, nebo různé domény
- adapterové domény se vyskytují i na proteinech s katalytickými doménami
- velké množství kombinací,
- "cross-talk" mezi jednotlivými drahami

Signální dráhy - obecné charakteristiky

- různé receptory určité skupiny - přenášejí signál konzervovanými drahami



Syntéza, uvolňování a degradace hormonu je regulována

Peptidové hormony a katecholaminy

- organismy reagují na změny vnitřního nebo vnějšího prostředí - rychlé odpovědi
- primárně zprostředkovány peptidovými hormony (insulin, hormony..) a katecholaminy (epinephrine, norepinephrine, dopamine)
- buňky, které je produkují - uskladnění v sekretorických vesiklích pod plasmatickou membránou
- stimulace buňky indukuje exocytosu peptidových hormonů do okolí buňky
- uvolněné peptidové hormony persistují v krvi jen sekundy - minuty, pak jsou degradovány proteasami.
- katecholaminy - rychle inaktivovány různými enzymy nebo "přijaty" specifickými buňkami

Steroidní hormony, thyroxin, k.retinová

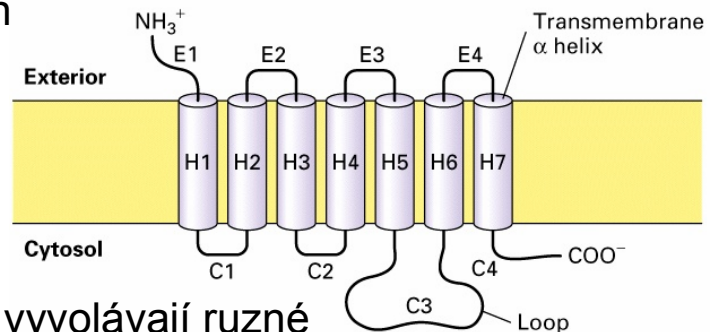
- steroidní hormony syntetizovány z cholesterolu (asi 10 enzymů)
 - buňky produkující steroidní hormony - skladují malou zásobu prekursoru hormonu, ale nikoli maturovaný aktivní hormon.
 - po stimulaci konvertují prekursor na aktivní hormon, který difunduje přes plasmatickou membránu do krve
 - stimulace a uvolnění trvá hodiny - dny
 - tyto hormony špatně rozpustné ve vodě - jsou transportovány krví spolu s nosičovými proteiny, nejsou rychle degradovány
- retinol - v játrech, v krvi v komplexu s serum vazebným proteinem, difunduje přes membránu a tvorba komplexu s cytosolickým CRBP (cytosolic retinol-binding protein) - přeměněn na retinal

"Feedback" kontrola hladiny hormonu

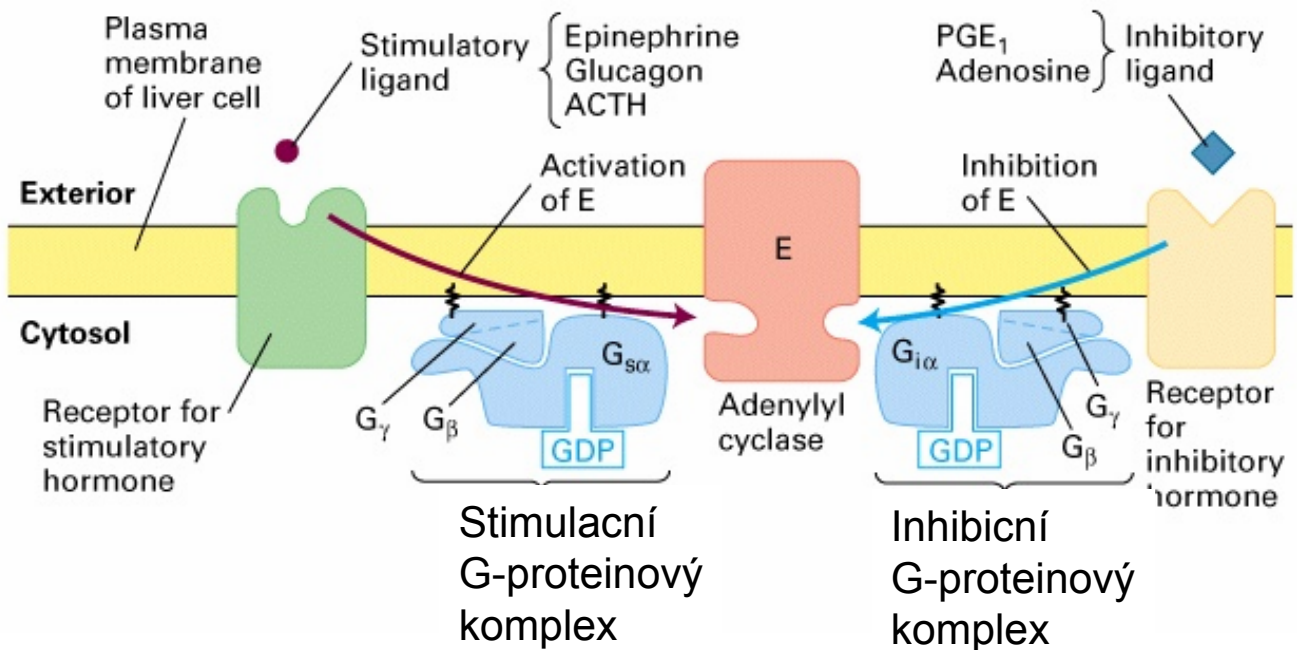
- pozitivní nebo negativní "feedback"
- změna hladiny jednoho hormonu ovlivní hladinu jiných hormonů

Receptory asociované s G-proteiny (GPCRs)

- 7 transmembranových domén
- receptory aktivované světlem (rhodopsiny)
- cichové receptory
- receptory hormonu a neurotransmiteru
- aktivovány různými ligandy a vyvolávají různé bunecné odpovedi X podobná signální dráha

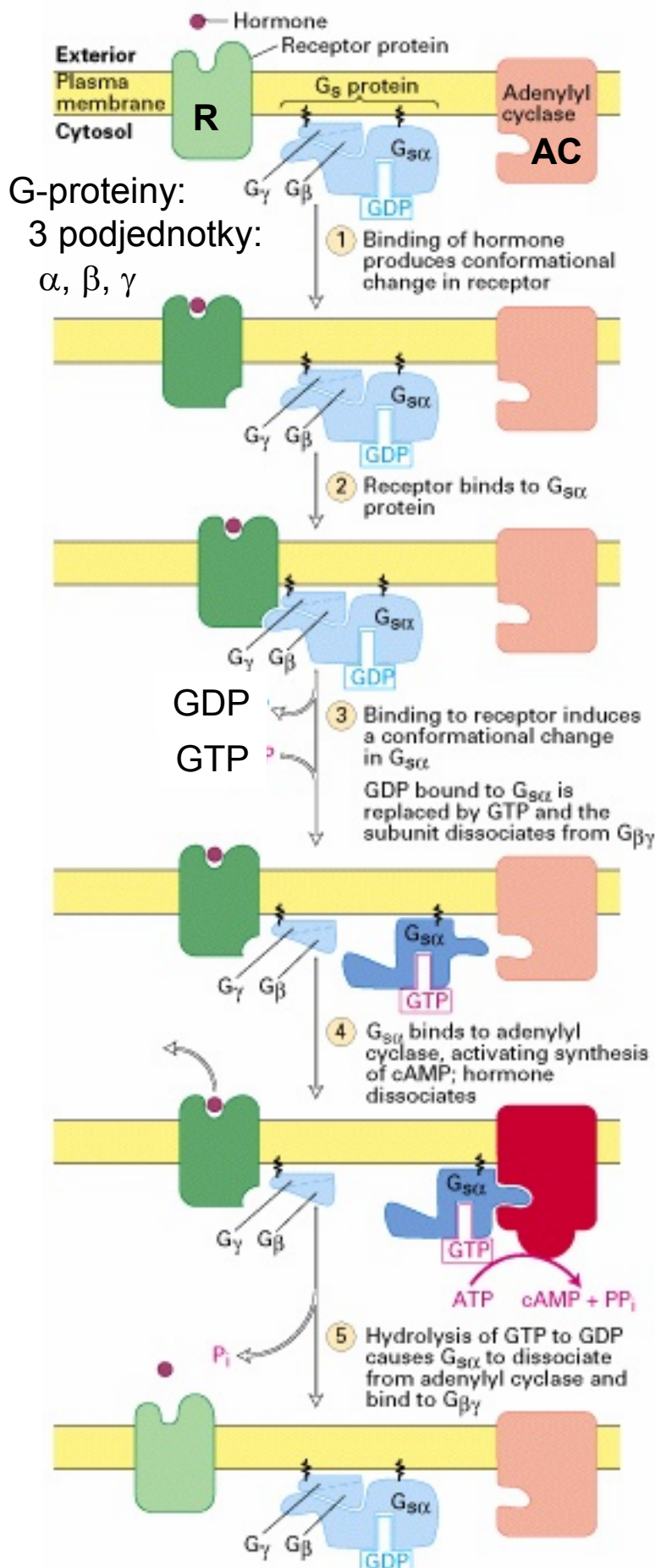


β -adrenergic receptor - trimerní G protein - adenylát cyklasa



cAMP degradace:

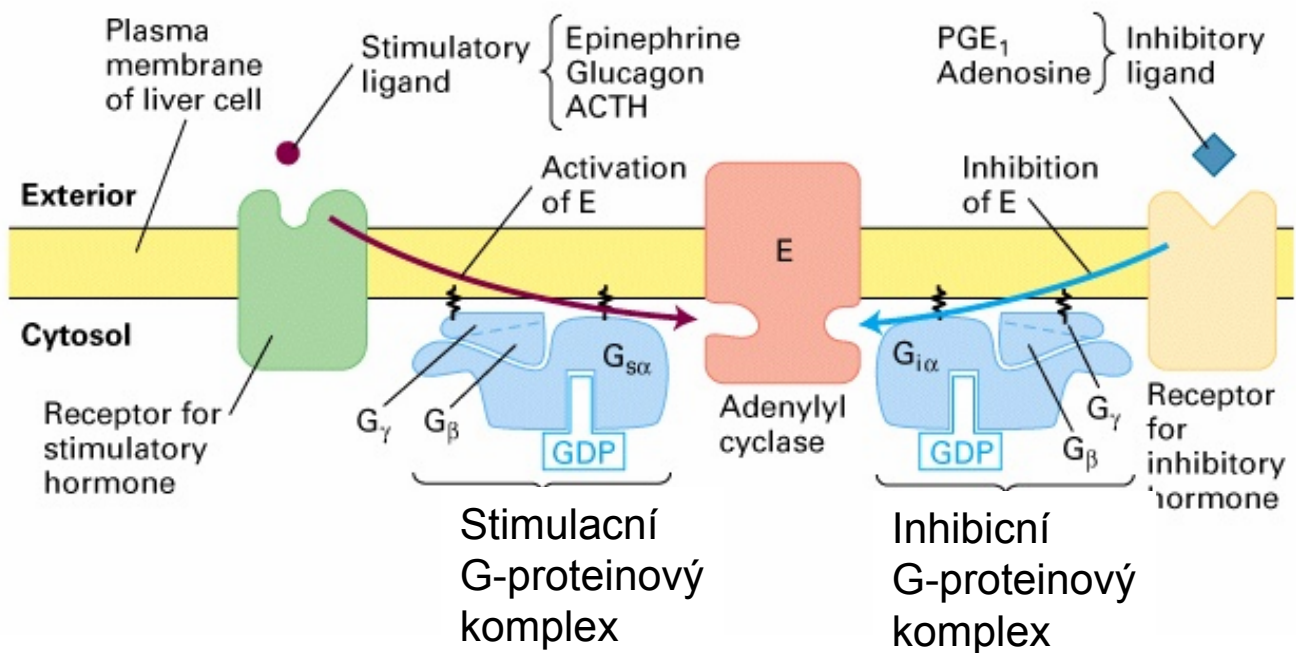
- hydrolysa cAMP na 5-AMP cAMP fosfodiesterasou
- ukončení hormonální stimulace
- aktivita fosfodiesteras regulována - napr. stimulace zvýšením cytosolického Ca²⁺



G-proteiny:
3 podjednotky:
 α , β , γ

- Některé bakteriální toxiny** - ireversibilní modifikace Gprot.
- Cholera toxin** (*Vibrio cholerae*)
- hexamerní protein (1x α , 5 x β)
 - α - podjednotka - enzym, prochází plasmatickou membránou do cytosolu
 - katalysuje kovalentní připojení ADP-ribosy z intracelulárního NAD⁺ k G α -GTP - aktivace AC
 - nemůže dojít k hydrolyze GTP
 - kontinuální aktivace AC - tj. Zvýšení hladiny cAMP více než 100 x
 - změny fyziologie buněk

- G-proteiny - umožňují různým receptor/hormon komplexem modulovat aktivitu stejného efektorového proteinu
- např. vazba různých hormonů na receptor aktivuje AC
 - některé buňky - cAMP hladina je jak up-regulována, tak down-regulována různými hormony
 - různé α -podjednotky

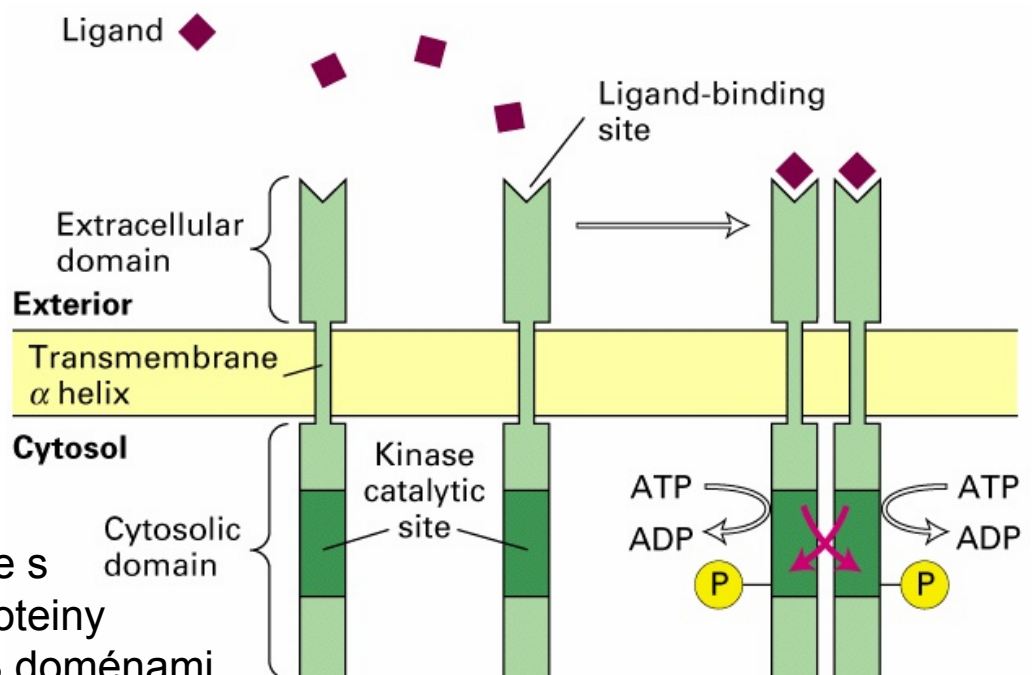


Receptor tyrosin kinasy (RTKs) a Ras

- RTKs - 2 majoritní typ povrchových receptoru
- ligandy - solubilní nebo membránové vázané peptid/proteinové hormony (pr. nervový růstový faktor, epidermal GF, insulin ...)
- široké spektrum účinku - regulace b. proliferace a diferenciace, prežití buněk, metabolismus

Vazba ligandu -
dimerisace,
autofosforylace

- vzájemná obou monomeru
- vazba ligandu - indukce konformačních změn, která aktivuje kinasu
- P-Tyr - interakce s adapterovými proteiny s SH2 nebo PTB doménami
- propojení se signální drahou



Ras a $G\alpha$ podjednotka - patří do GTPasové superfamily intracelulárních “switch” proteinu

- alterace mezi aktivním stavem - vazba GTP a inaktivním stavem - vazba GDP
- na rozdíl od $G\alpha$, **Ras není přímo spojen s RTKs**

- vazba hormonu na receptor - aktivace Ras
- aktivace urychlena proteinem

“**guanine nucleotide exchange factor**” (**GEF**) - vazba na

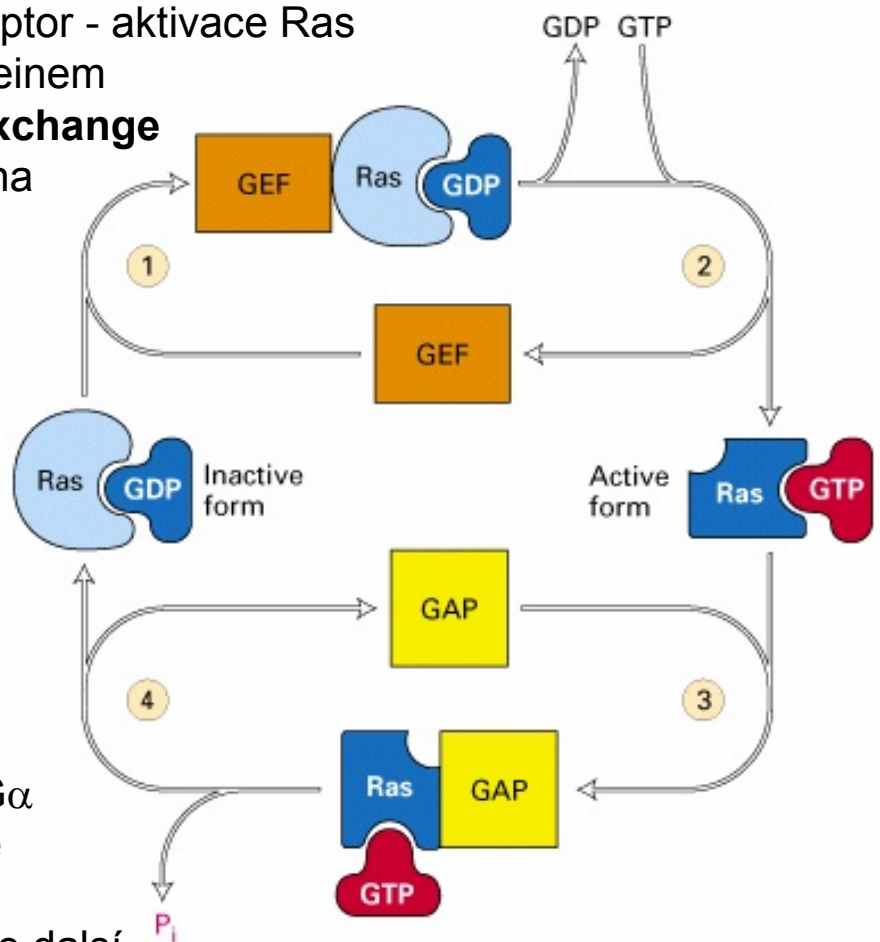
Ras-GDP - způsobí uvolnění GDP, GTP v bunkách ve vyšší koncentraci než GDP - vazba GTP na “prázdné” Ras, uvolní se GEF

(X tvorba aktivního $G\alpha$ -GTP nevyžaduje GEF)

- hydrolyza vázaného GTP - inaktivuje Ras i $G\alpha$ (průměr délky existence Ras-GTP je cca 1 min) deaktivace Ras vyžaduje další

protein - “**GTPase activating protein**” (**GAP**) - vazba na Ras-GTP a zvyšuje GTPasovou aktivitu 100x (X není u $G\alpha$)

- $G\alpha$ (cca 300 AA) x Ras (cca 170 AA), $G\alpha$ má navíc doménu, která asi funguje jako GAP, přímá vazba mezi aktivovaným receptorem a $G\alpha$ -GDP - asi pomáhá uvolnění GDP a vazbu GTP (místo GEF)



GTPase superfamily

- zahrnuje další další proteiny: napr. **Rab** proteiny (regulace fúze vesiklu), **Rho** proteiny (regulace aktinového cytoskeletu)

Adapterové proteiny a GEF

- propojují většinu aktivovaných RTKs s Ras

Vazba růstového faktoru (EGF) na receptor RTK:
Cytosolické proteiny

GRB2 a Sos

GRB2: SH2 doména -

- vazba na specifický P-Tyr aktivovaného receptoru ;
- 2 SH3 domény vazba a aktivace

Sos

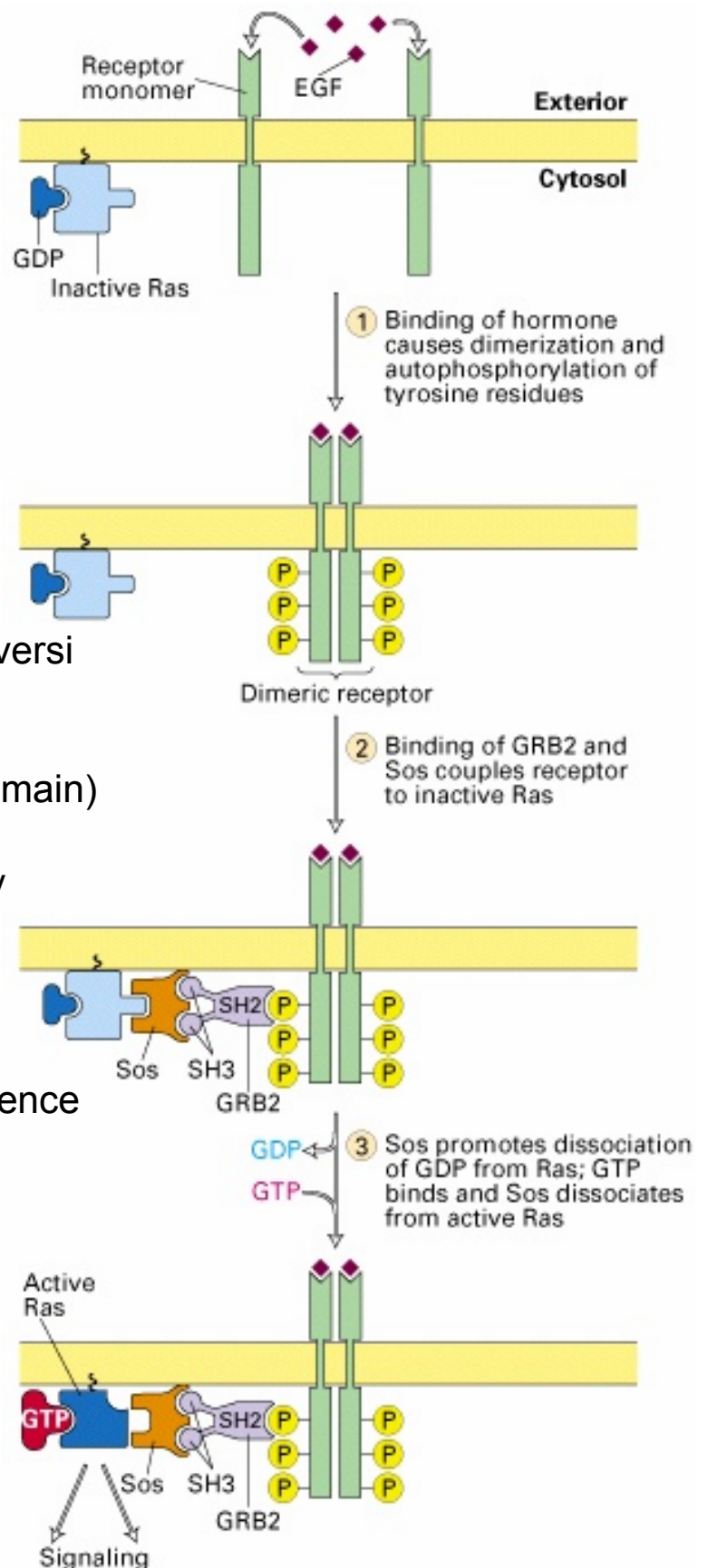
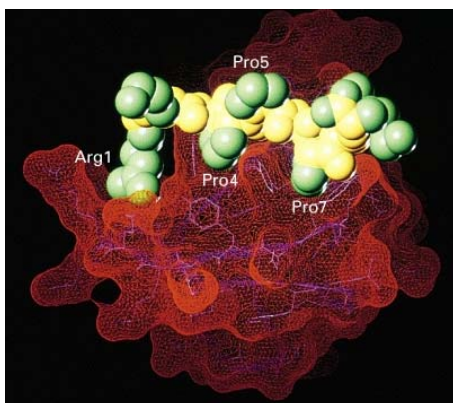
- GRB2 = adapter pro EGF receptor
- Sos = funkce GEF, pomůže konversi Ras-GDP na Ras-GTP

SH2 domény (Src homology 2 domain)

- 3D struktura velmi podobná
- AA struktura každé SH2 domény určuje specifitu P-Tyr na které se váže - vazebná specifita

SH3 domény (55-70 zbytku)

- 3D struktura podobná, AA sekvence různé
- vazba na Pro-bohaté oblasti



MAP kinasová dráha

RTK-Ras - předávají signál
vysoce konservativní dráze
signální transdukce - Ras
aktivuje **kinasovou kaskadu**,
která nakonec aktivuje **MAP
kinasu** ("mitogen activated
protein kinase")

Kaskada:

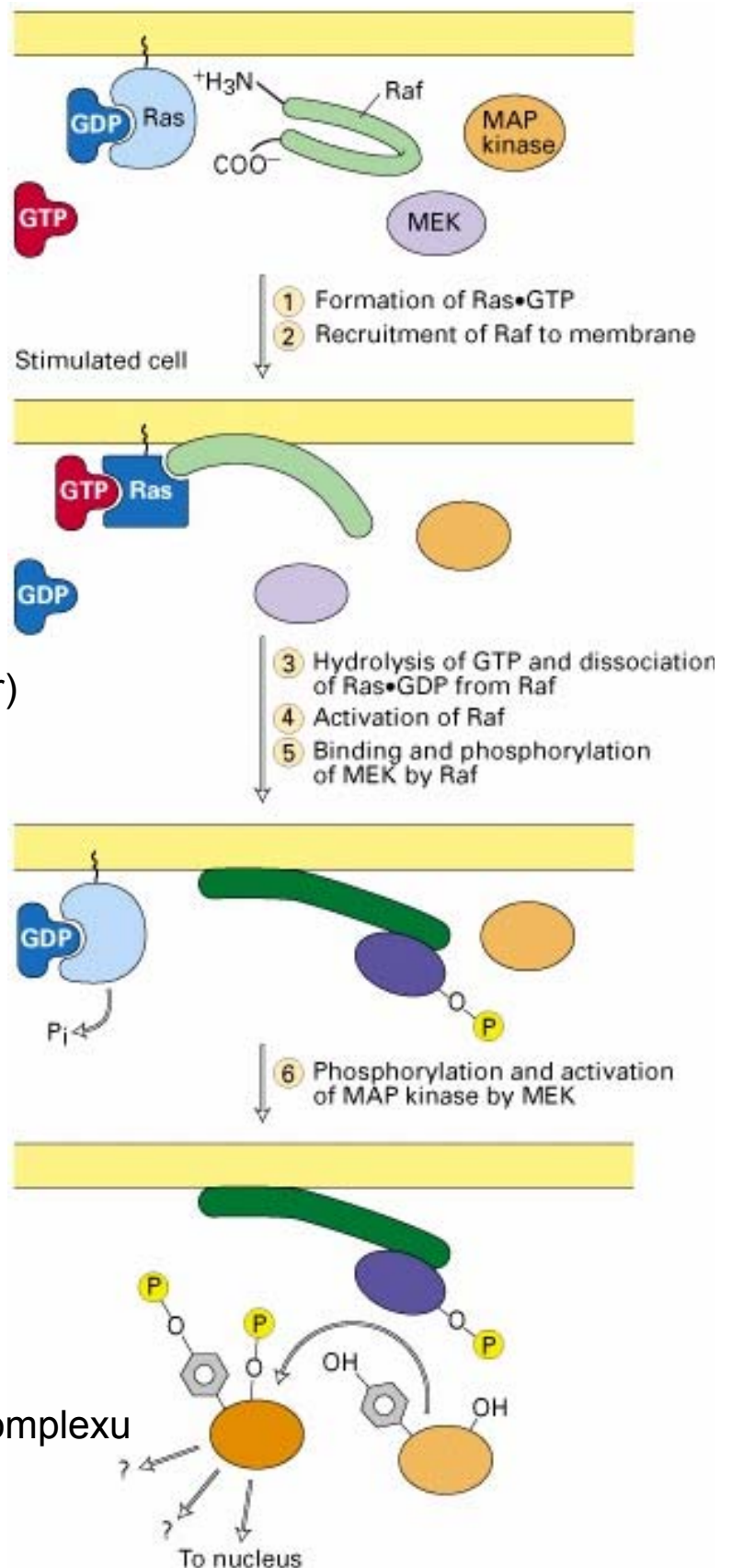
1. Aktivovaný Ras váže
A-koncovou doménu **Raf**
(Ser/Thr kinase)
2. Raf váže a fosforyluje
MEK (PK s duální specifitou,
která fosforyluje jak Tyr tak Ser)
3. MEK fosforyluje a aktivuje
MAP kinasu (Ser/Thr PK)
4. MAP kinasa fosforyluje radu
"substrátových" proteinu

+ 2 další důležité proteiny -
Ksr a **14-3-3**, přesná fce není
zatím známá, zřejmě důležité pro
tvorbu komplexu.

Neindukované bunky: Raf v
cytosolu v komplexu s dimerem
14-3-3.

- Ksr má vazebná místa pro Raf,
14-3-3, MEK a MAP kinasu.
? Adapterový protein - "scaffold"
pro tvorbu velkého signálního komplexu

MAP kinasa: Ser/Thr PK,
muze se translokovat do
jádra, fosforylovat radu dalších proteinu, vcetne transkripčních
faktorů, které regulují expresi důležitých proteinů b.cyklu a diferenciaci.



Různé typy receptoru přenášejí signál na MAP kinasovou dráhu

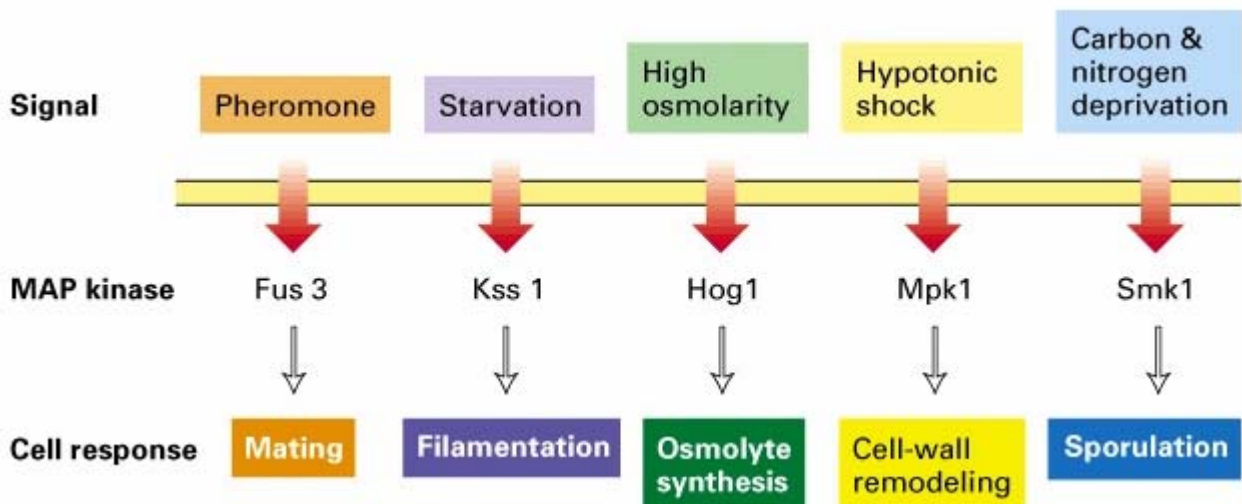
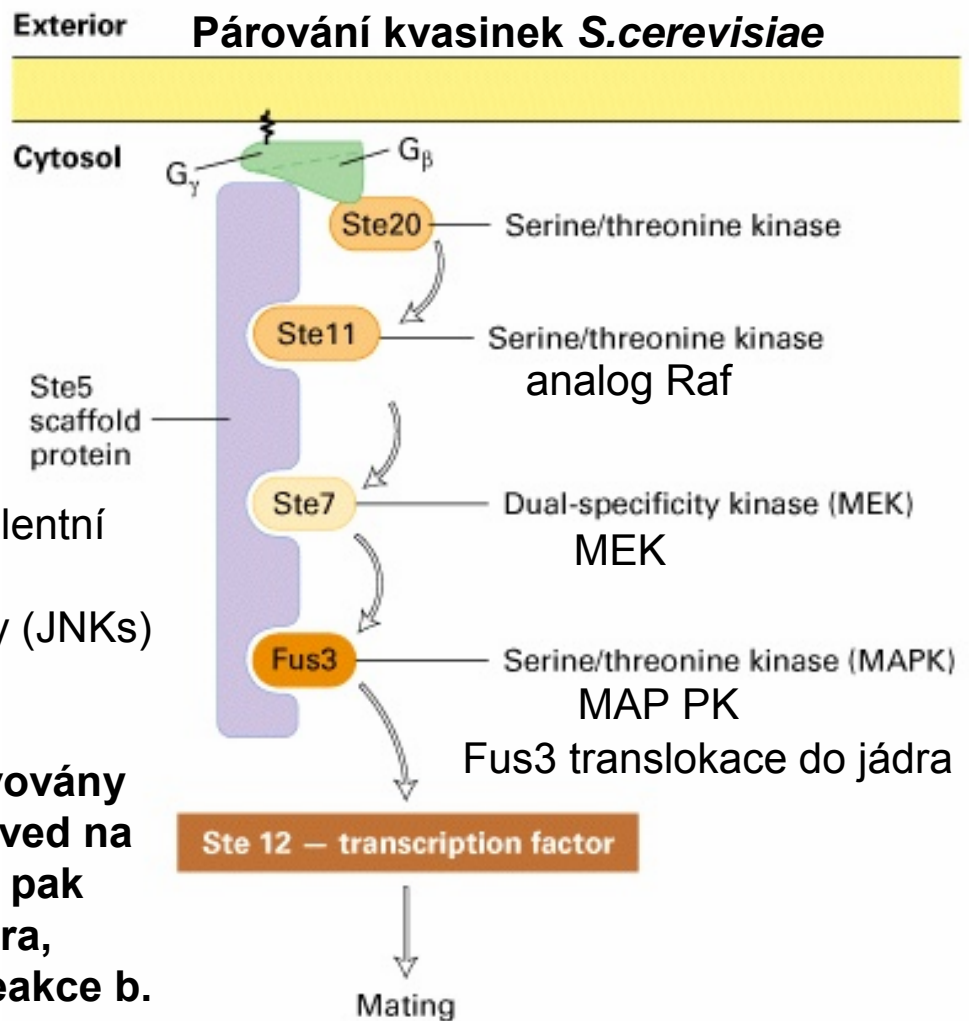
- Kvasinky + další 1b eukaryota - nemají RTKs X mají MAP kinasové dráhy
- u vyšších eukaryot - stimulace i jiných receptorů než RTKs - aktivuje signální dráhu vedoucí k aktivaci MAP kinasy.

MAP kinasová dráha spojená a G-protein/receptor

- vazba feromonu na receptor - aktivace G-proteinu - uvolnění $G\alpha$ -GTP podjednotky $G\beta/\gamma$ aktivuje dráhu

- + Další funkčně ekvivalentní proteiny:
- Jun N-terminal kinasy (JNKs)
 - kvasinkové

Ser/Thr kinasy - aktivovány v cytosolu jako odpověď na extracelulární signál, pak translokovány do jádra, indukují specifické reakce b.



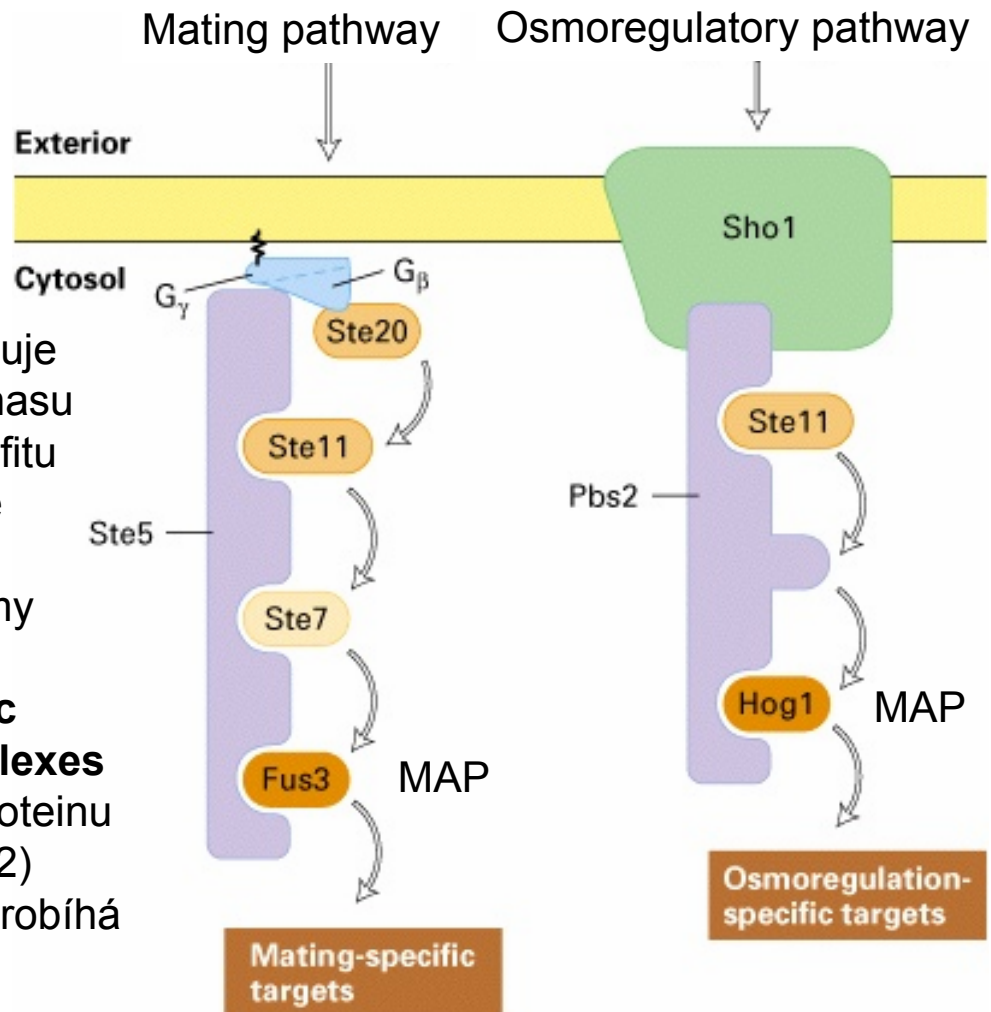
Ružné MAP kinasové kaskády mohou sdílet stejné komponenty

- v kvasinkách i vyšších EB
- např. kvasinky Ste11

- X každá dráha aktivuje jen jednu MAP kinasu
- nutno zajistit specifitu odpovědí na různé signály
 - různé mechanismy

1. Pathway specific signalling complexes

- role "scaffold" proteinu (např. Ste5, Pbs2)
- přenos signálu probíhá uvnitř komplexu



2. Kinase-independent functions of MAP kinases

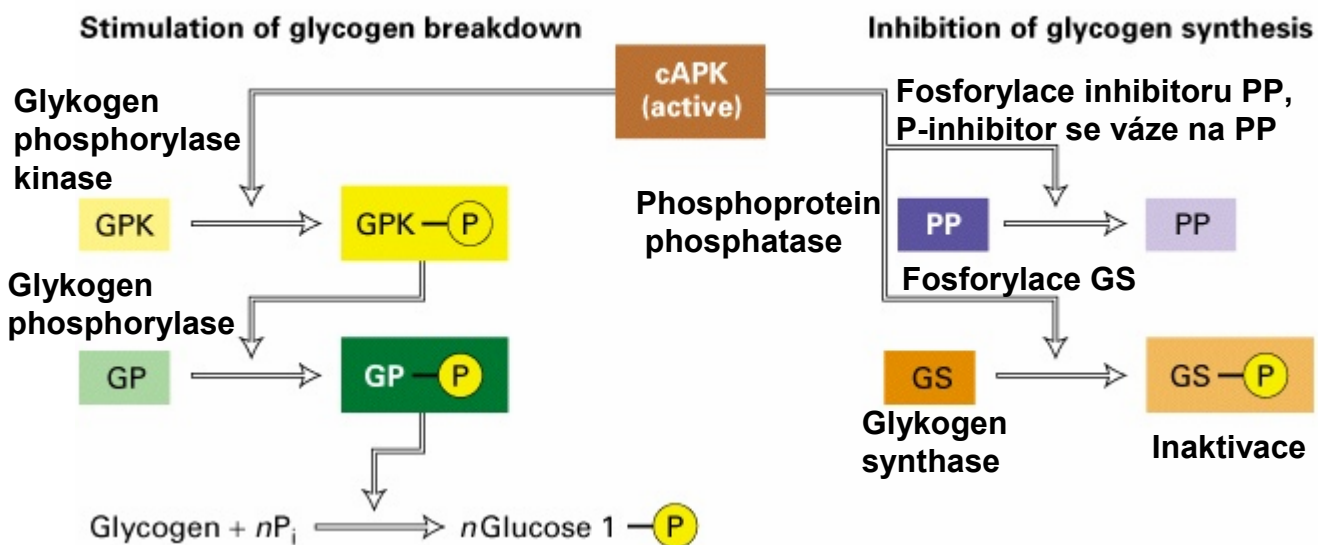
- analýza kvasinkových MAP kinas Fus3 (mating) a Kss1 (filamentace)
- mutanty **fus3** mohou stále párovat - mating faktor indukuje mating specifické geny katalytickou aktivitou Kss1 (normálně jsou pod kontrolou Fus3)
- navíc, stimulace **fus3** mutant mating faktory navodí indukci genu pro filamentaci (regulované Kss1, normálně aktivace hladověním)
- vyžaduje Ste5 scaffold protein
- jiné mutanty "kinase-dead" mutants - exprimují Fus3 bez katalytické aktivity - mating faktory neindukují žádné z genu - tj. Kss1 nemůže být aktivován v přítomnosti katalyticky inaktivní Fus3
- Kss1 se může vázat na Ste5, ale s nižší účinností než Fus3, přítomnost Fus3 vazbe zabránil = zabránil aktivaci příbuzné MAP kinasy

Second messengers

- **cAMP a další "second messengers"** - aktivace specifických PK
- cAMP dependentní protein kinasy (cAPKs) = protein kinases A (PKA)** - fosforylace specifických Ser a Thr, zvýšení nebo snížení aktivity substrátu
- **PKA** - tetramery- 2 regulační (R) + 2 katalytické (C) podjednotky
- tetramer neaktivní, vazba cAMP na R podjednotku způsobí její uvolnění a aktivaci C podjednotky
- každá R podjednotka má 2 místa pro vazbu cAMP (A a B místo) v různých doménách

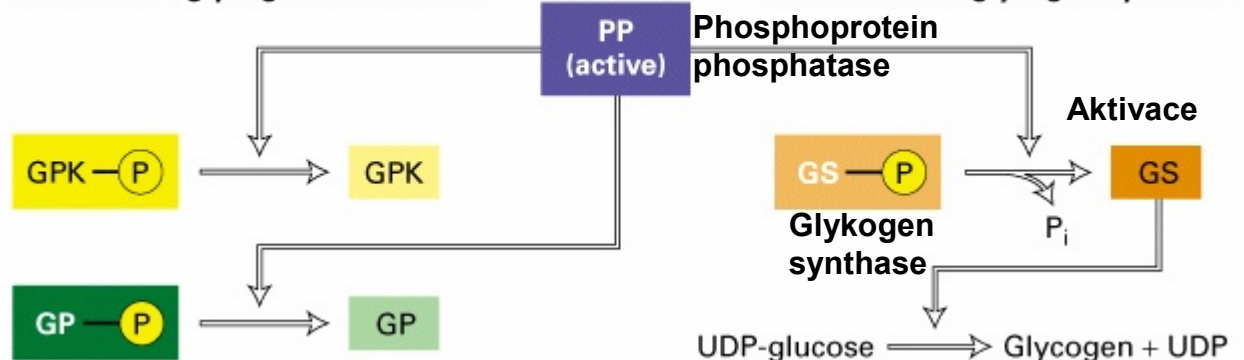
PKA - 1. objevená regulace - uvolnění glukosy z glykogenu stimulovaná epinephrinem - 2 cesty: a) inhibice synthesy glykogenu a b) stimulace degradace glykogenu.

(a) Increased cAMP

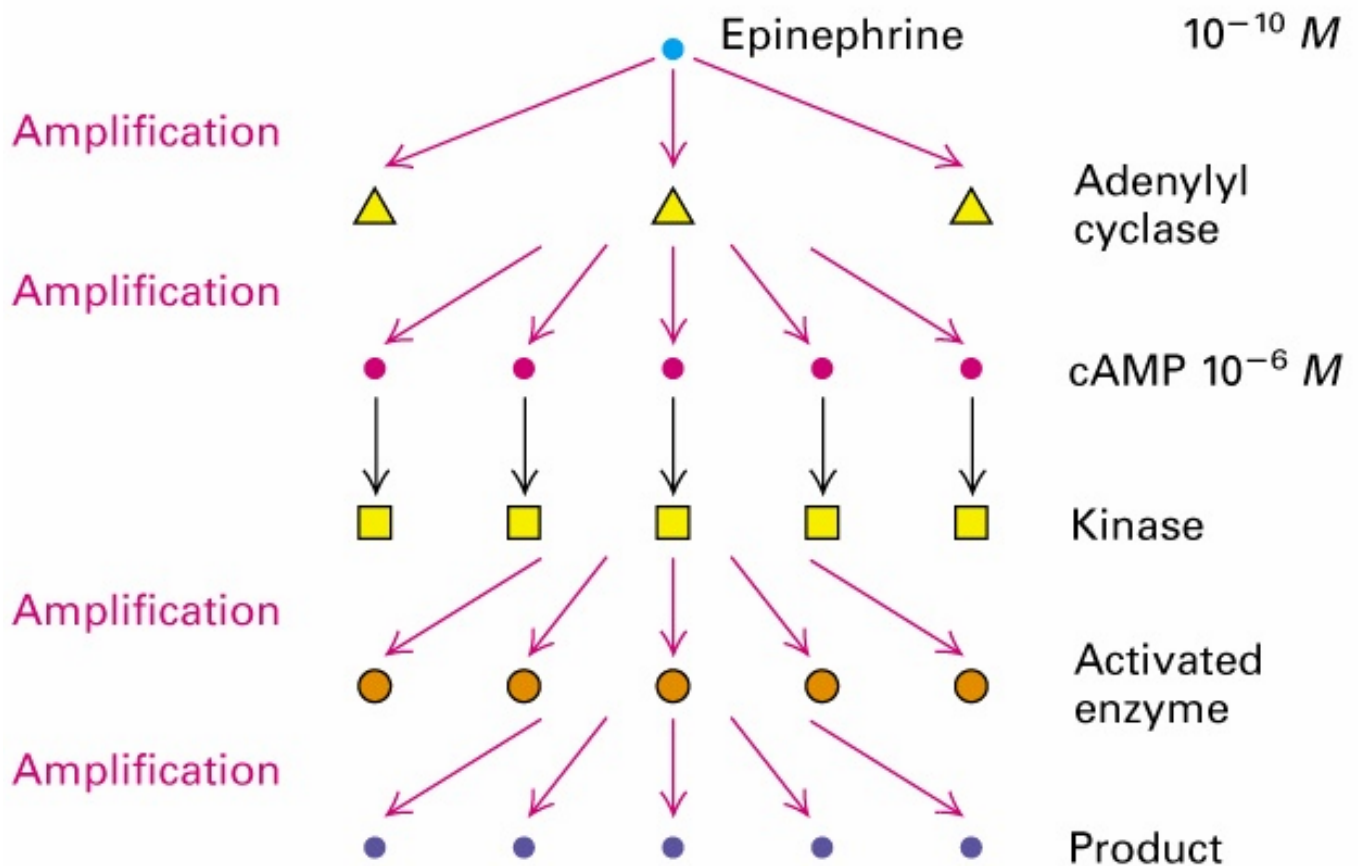


(b) Decreased cAMP

Inhibition of glycogen breakdown



Kinasová kaskáda umožňuje multienzymovou regulaci a amplifikaci signálu

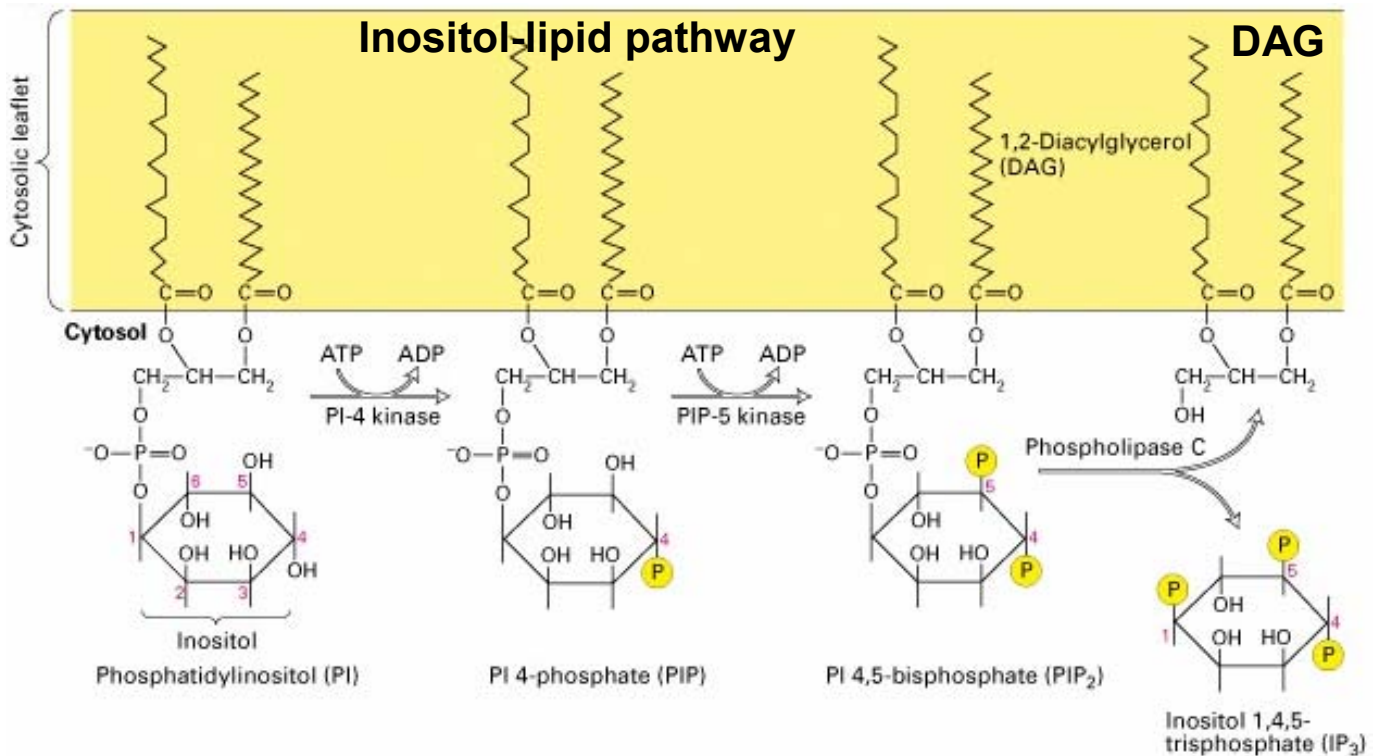


Lokalizace účinku cAMP do specifických částí bunek

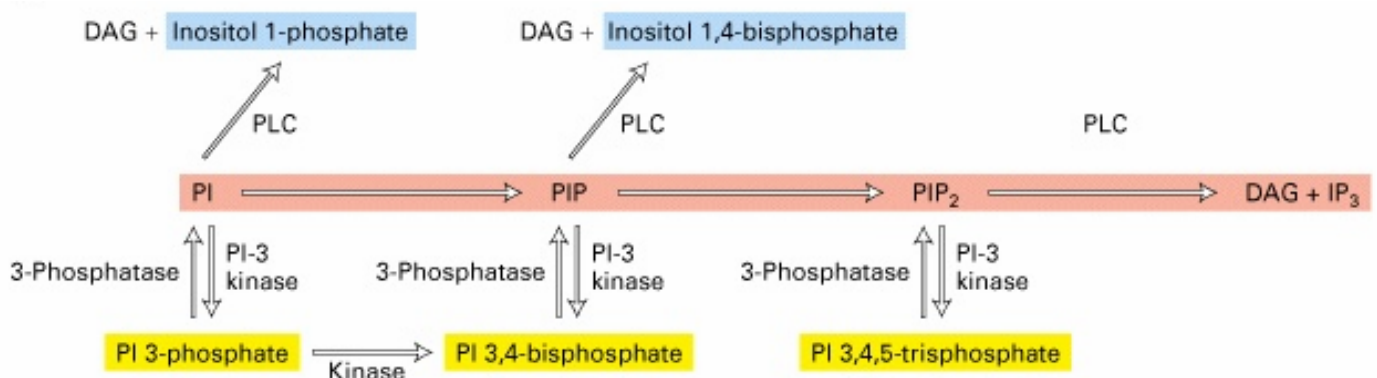
- někdy zvýšení koncentrace cAMP by mělo vyvolat odpověď jen v části bunky, jinde je to nežádoucí; např. pohybující se bunky - specifický cAMP signál pomáhá regulovat dynamiku cytoskeletu v určité části bunky
- skupina **anchoring proteinu**, které lokalizují inaktivní PKA do specifických částí bunky
- cAMP kinase -associated proteins (AKAPs)** - doména, která je lokalizuje do specifického místa bunky + doména která váže regulační podjednotku PKA
- pr. **AKAP250** - lokalizace v filopodiích - lokalizace signálu pro aktin
- anchoring proteiny - funkce pro lokalizaci dalších signálních proteinů (kinasy, fosfatasy...)

“Second messengers” vznikající modifikací fosfolipidu

- deriváty **fosfatidylinositolu (PI)**, inositolová skupina orientovaná do cytosolu může být fosforylována (reversibilně) - různé kinasy a fosfatasy - vznikají **fosfoinositidy** (membránově vázané)



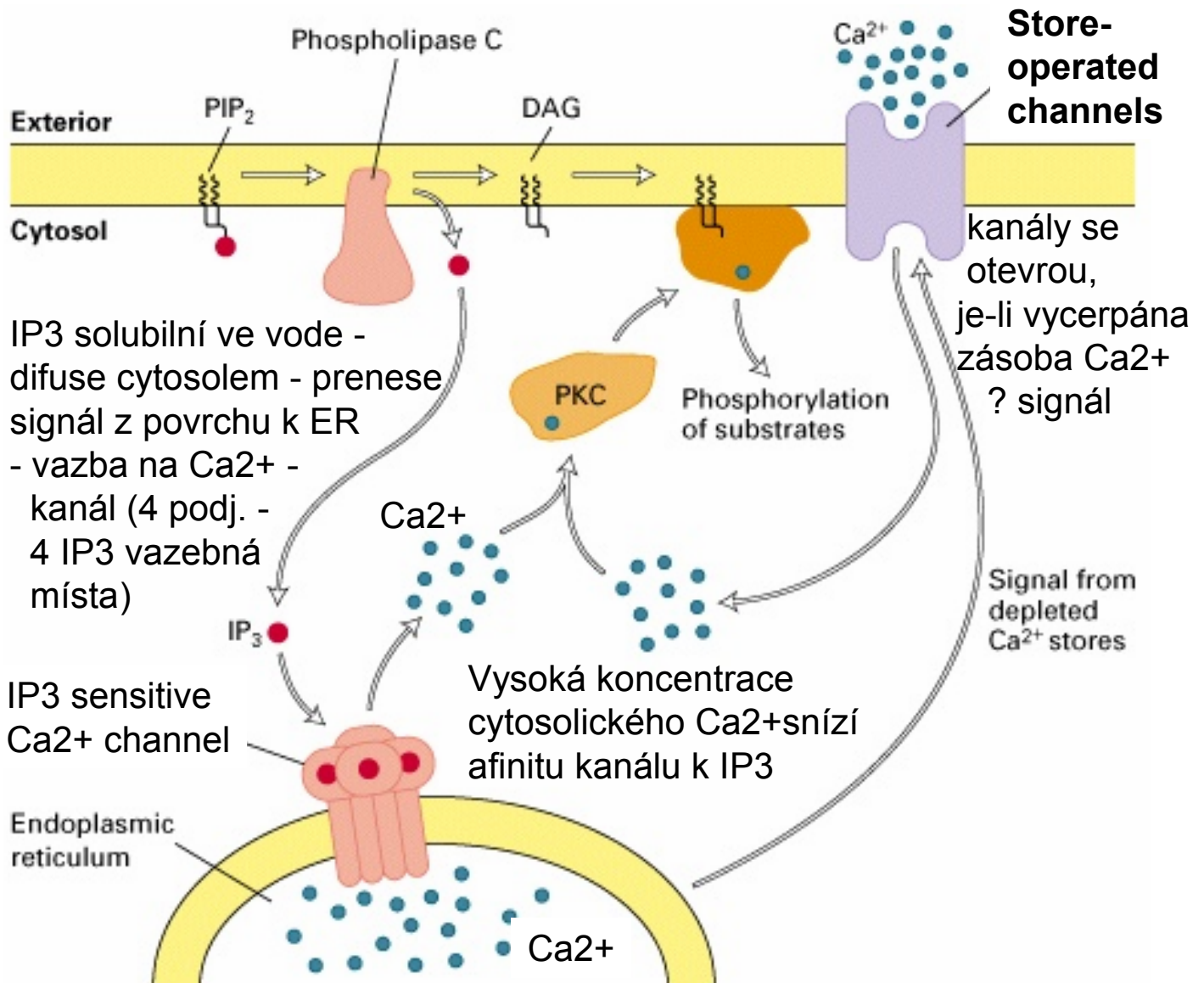
Fosfoinositidy - mohou být stepeny membránově asociovanou **fosfolipasou C** - vznikají další “second messengers” = **1,2-diacylglycerol (DAG)** (lipofilní, zůstává vázán na membránu + volné **fosforylované inositoly**, které mohou difundovat cytosolem



Aktivace fosfolipasy C - napr. vazba hormonu na GPCRs nebo některé RTKs

Uvolnění Ca^{2+} z ER po působení hormonu je zprostředkováno IP_3

- většina intracelulárního Ca^{2+} - mitochondrie a ER (nebo jiné vesikly)
- role transporteru
- vazba rady hormonu na povrchové receptory - indukce zvýšení koncentrace cytosolického Ca^{2+} (i bez přítomnosti extracelulárního Ca^{2+})
- Ca^{2+} uvolněn do cytosolu z ER a dalších vesiklů, předchází tomu zvýšení hladiny IP_3



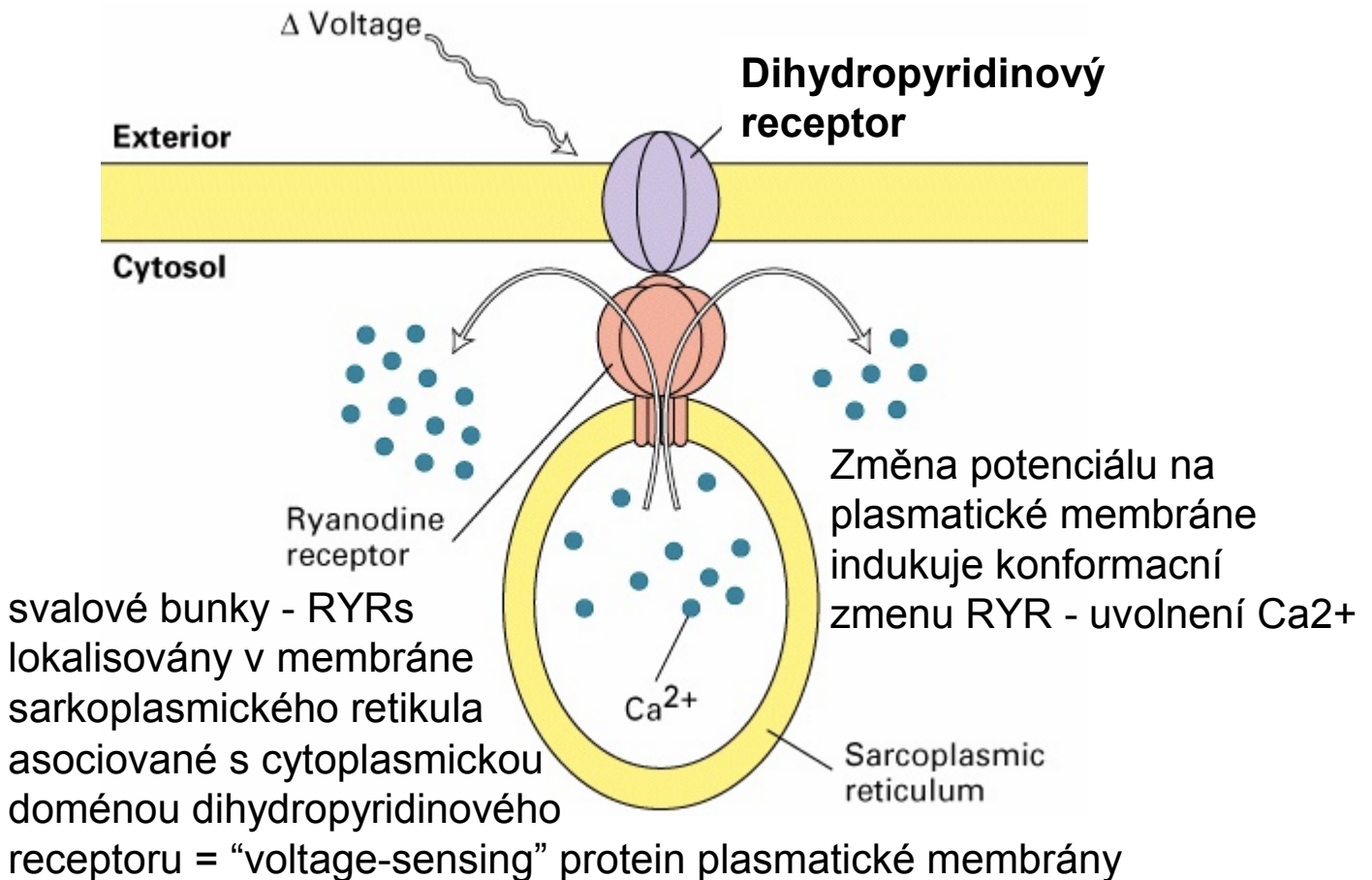
Zvýšení cytosolického Ca^{2+} - transientní - Ca^{2+} ATPasa membrány ER - pumpuje Ca^{2+} z cytosolu do ER

IP_3 je hydrolysován na inositol 1,4 bisfosfat, který neindukuje uvolnění Ca^{2+} z ER

ruzné bunky odpovídají na IP_3 různě - různé isoformy IP_3 -sensitive Ca^{2+} kanálu v ER, variace obsahu Ca^{2+} v ER

Uvolnění Ca^{2+} v svalových a nervových buňkách

- svalové a nervové buňky - kromě IP_3 citlivých Ca^{2+} kanálů mají další Ca^{2+} kanály - **Ryanodine receptors (RYRs)** - citlivé k rostlinnému alkaloidu ryanodinu



- uvolnění Ca^{2+} ze zásobních kompartmentu - dostatečné pro svalovou kontrakci, RYR receptor není inhibován vysokou cytosolickou Ca^{2+} koncentrací
- repolarisace membrány svalových buněk - uzavře RYR kanál a udrží ho necitlivý k cytosolickému Ca^{2+}
- buňky hladkých svalů - RYRs v SR membráně
- nervové buňky - RYRs v ER membráně

Ca^{2+} - calmodulin complex

- calmodulin (cytosolický protein) zprostředkovává řadu účinků Ca^{2+}
- 1 calmodulin váže 4 Ca^{2+} - konformační změna - vazba a aktivace řady enzymu (např. myosin light-chain kinas...))
- cAMP fosfodiesterasa - aktivace Ca^{2+} -calmodulin
 - tj. Ca^{2+} funguje proti účinku cAMP

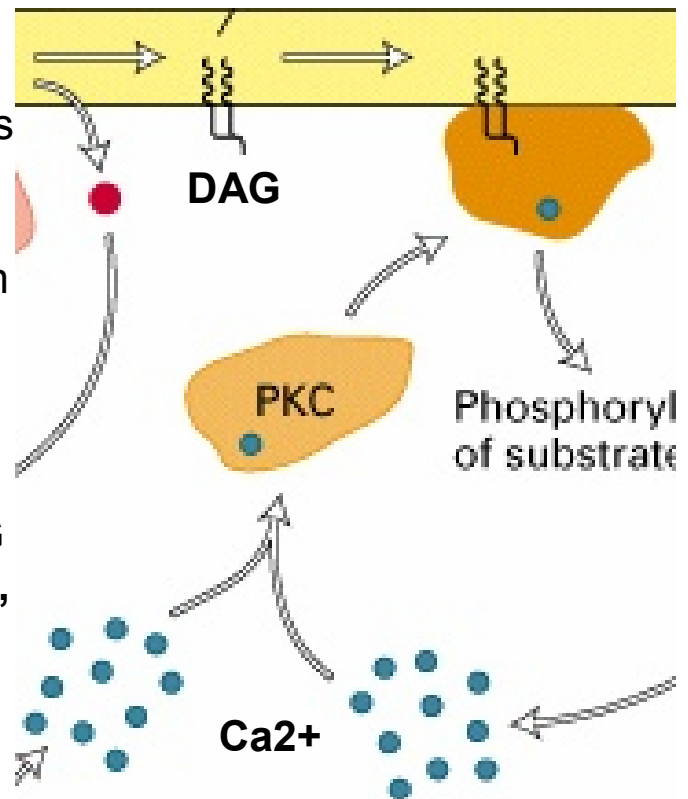
DAG aktivuje protein kinasu C

DAG - asociován s membránou -
aktivace skupinu protein kinas
plasma- tické membrány -
protein kinase C (PKC)

- nepřítomnost stimulace hormonem
- PKC jako solubilní cytosolický protein, katalyticky neaktivní
- zvýšení cytosolického Ca^{2+} - PKC se naváže na plasmatickou membránu - tam je aktivován DAG
- **aktivace PKC závisí jak na Ca^{2+} , tak na DAG**

PKC - různé funkce

- napr. regulace metabolismu glykogenu



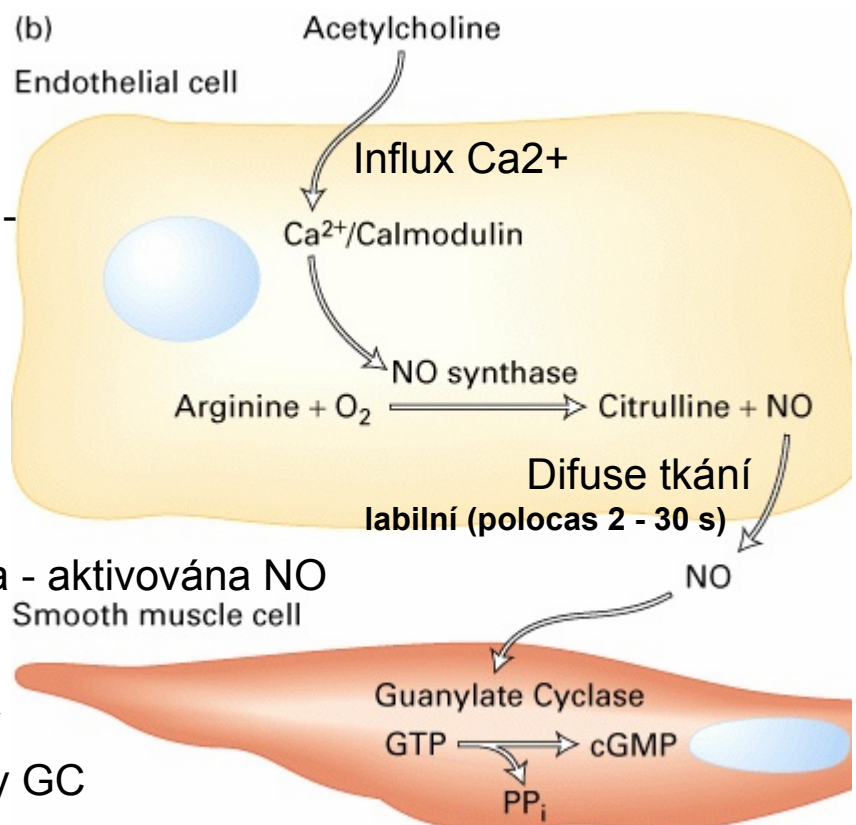
Synthesa cGMP - indukována peptidovými hormony a NO (nitric oxide)

- cGMP - regulace aktivity specifických PK a některých iontových kanálů

- synthesa cGMP - katalysována dvěma typy guanylát cyklas (GC):

- a) transmembránová forma - tvoří část cytosolické domény některých peptidových receptorů, vazba ligandu na extracelulární doménu receptoru - aktivace GC

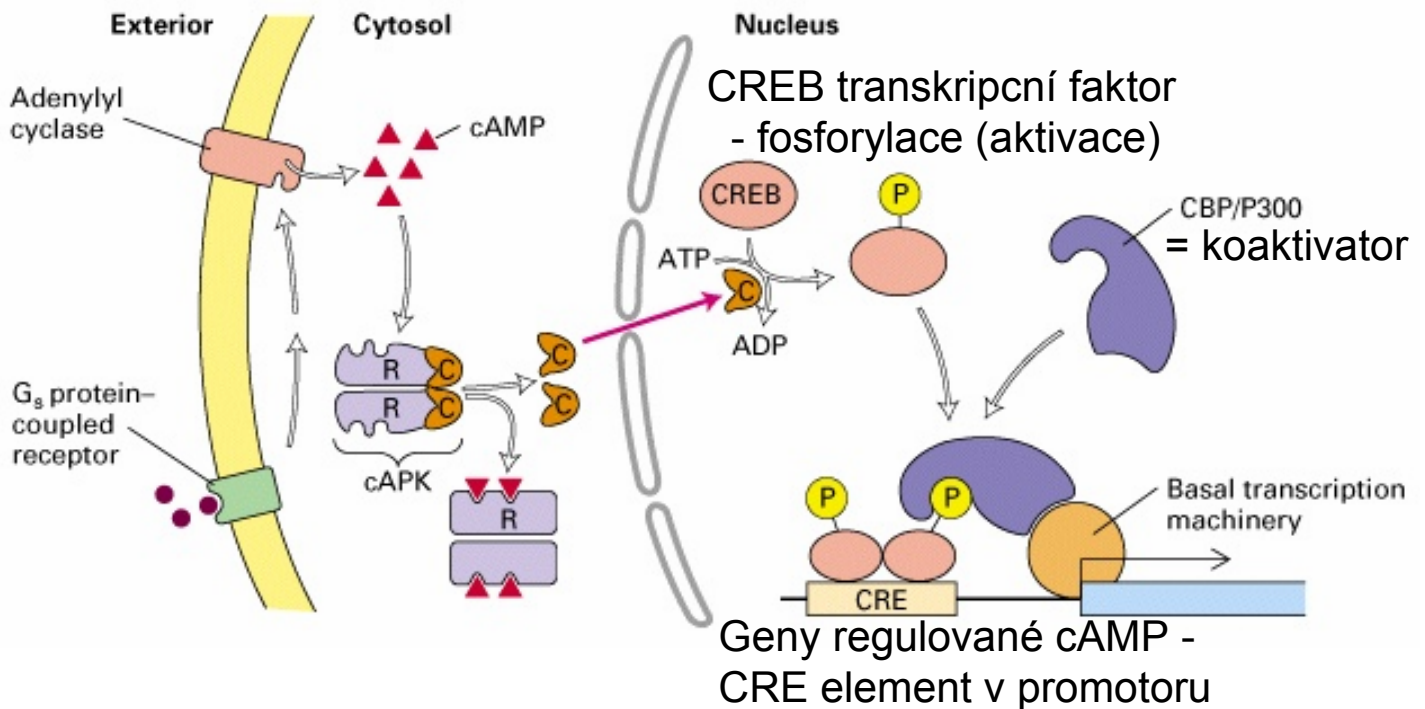
- b) solubilní cytosolická forma - aktivována NO
 - heterodimery - váží molekulu hemu - vazba NO na hem - konformační změna - stimulace aktivity GC



Prenos signálu z membrány do jádra

- aktivace receptoru (intracelulárních i povrchových) často vede k aktivaci transkripčních faktorů (fosforylace) a změně exprese

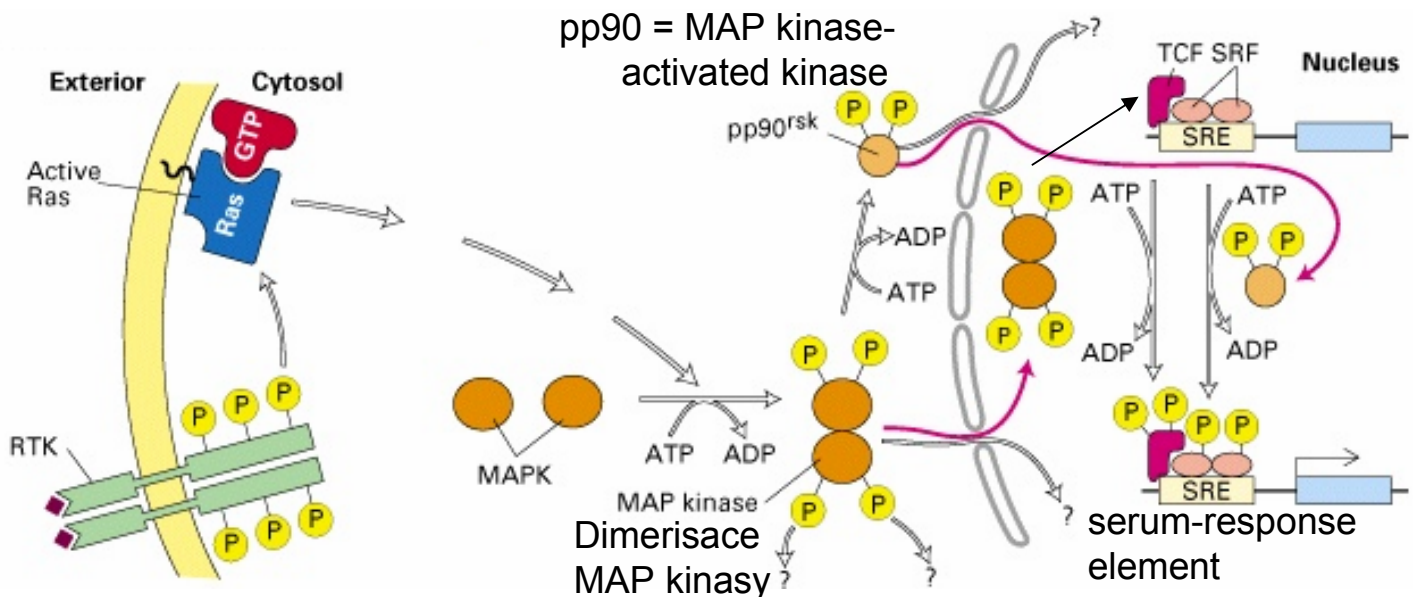
1. cAMP signál - CREB - transkripce



2. MAP kinasová dráha reguluje aktivitu mnoha transkripčních fakt.

- přidání růstových faktorů ke klidovým buňkám - aktivace cca 100 genu
- "early - response genes" (např. c-Fos)

fosforylace
TCF = ternary complex factor
SRF = serum response factor



3. Proteinová degradace závislá na fosforylaci - role NF- κ B.

- evolučně konservovaný mechanismus - aktivita transkripčních faktorů regulována proteinovou stabilitou
- Stimulace imunitní odpovědi v různých buňkách - aktivace NF κ B transkripčního faktoru

