

PA052: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

4.4.2013

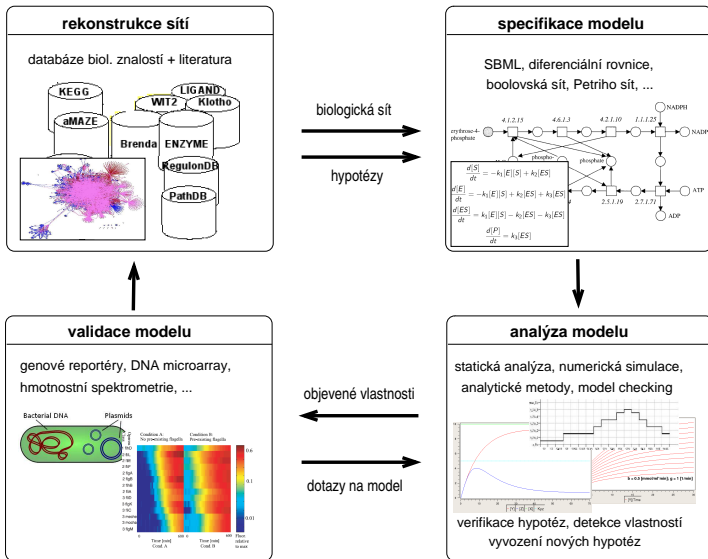
Obsah

Signální dráhy

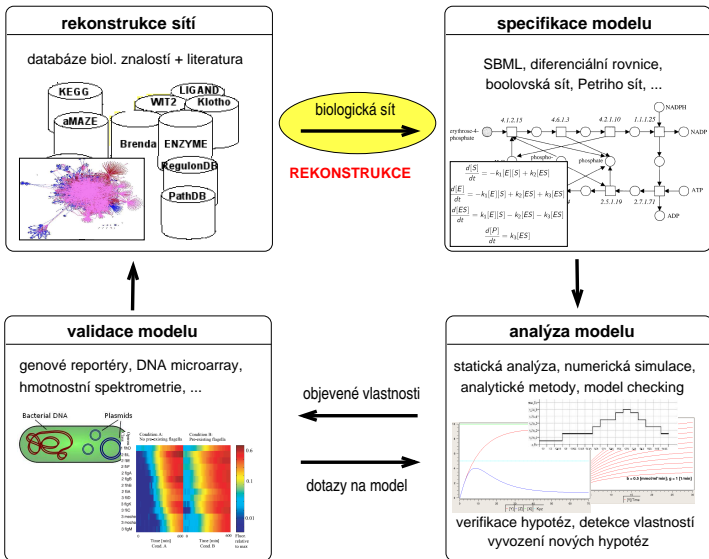
Obsah

Signální dráhy

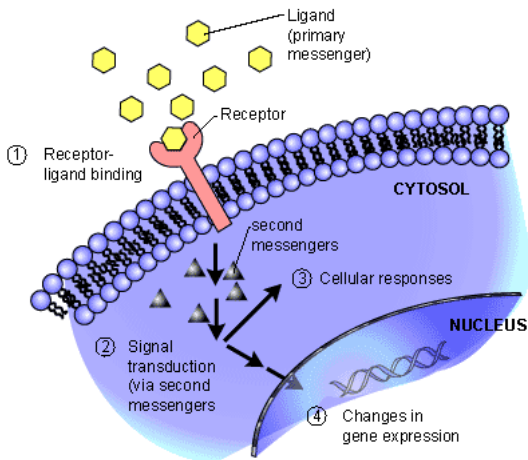
Rekonstrukce biologických sítí v schématu SB



Rekonstrukce biologických sítí v schématu SB

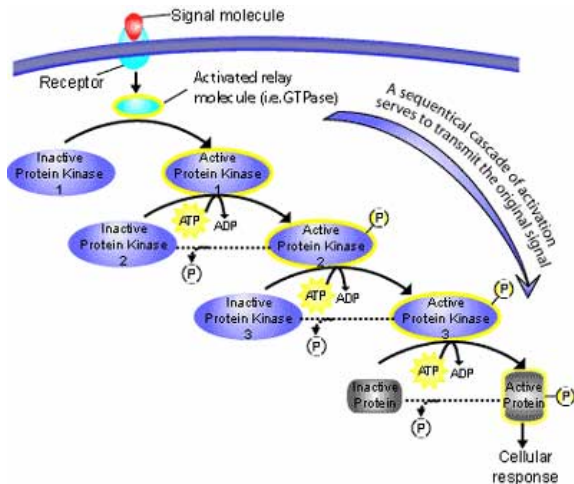


Signální dráhy



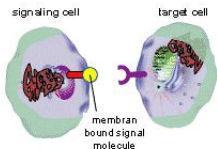
zdroj:

Signální dráhy

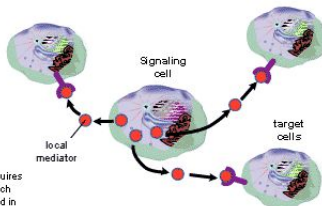


zdroj:

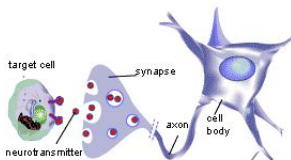
Přenos signálů mezibuňkami



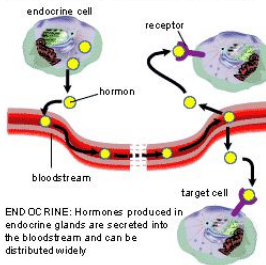
CONTACT-DEPENDENT: Contact-dependent signaling requires cell to be in direct membrane-to-membrane contact with each other. Many of the same types of signal molecules are used in endocrine, paracrine, and neuronal signaling. The crucial differences lie in the speed and selectivity with which the signals are delivered to their targets.



PARACRINE: Paracrine signals are released by cells into the extracellular medium in their neighborhood and act locally.



NEURONAL: Neuronal signals are transmitted along axons to remote target cells.



ENDOCRINE: Hormones produced in endocrine glands are secreted into the bloodstream and can be distributed widely

Přenášené signály

- hormony, feromony (mezibuněčná komunikace)
- stavy prostředí
 - teplota
 - světlo
 - osmotický tlak
- změna výskytu substancí v prostředí
 - K^+ , Ca^+ , glukóza, galaktóza, *cAMP*, ...

Biochemická podstata signálních drah

- molekulární princip podobný metabolickým přechodům
- typické přechody v signálních drahách:
 - přenos fosfátových, methylových nebo acetylenových skupin
 - přechody typicky reversibilní
 - řízeny enzymaticky

Signální vs. metabolické dráhy

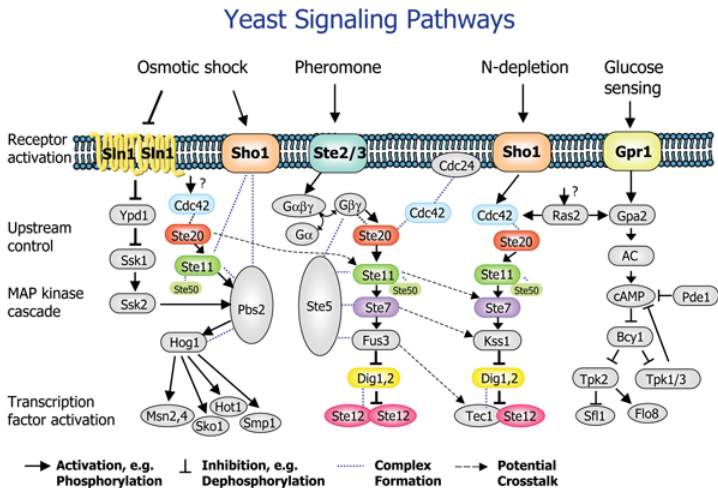
- přenos signálu vs. přenos hmoty
- malé koncentrace molekul signálových přenašečů (10^{-10} molekul)
- srovnatelné s koncentracemi enzymů
- časté netriviální proteinové interakce (možnost vytvoření dráhy při zachycení signálu)
- signální dráhu nelze přímo identifikovat z přítomnosti enzymů
- komplikované studium (činnost dráhy mění mód buňky)

Struktura signálních drah



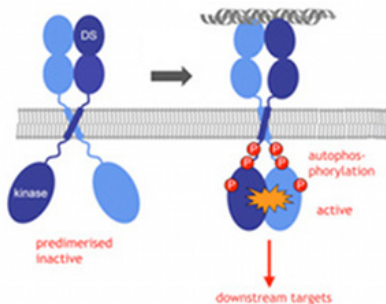
- import signálu
 - přímá penetrace skrz membránu (vazba na receptor uvnitř buňky)
 - nepřímý přenos (transformace vnějšího stimulu na vnitřní prostřednictvím membránového receptoru)
 - výstupem importní části je vždy aktivace receptoru
- přenosová kaskáda
 - sekvence stavových změn přenašečů (proteinové komplexy)
 - pouze u eukaryot, u prokaryot je tato část minimalizována
 - výstupem je zesílení a načasování signálu, provedení vyhodnocovací logiky přes více stimulů (cross-talk)
- cíl signálu
 - typicky aktivace/deaktivace transkripčního faktoru
 - změna transkripčního módu je odezvou signalizace

Struktura signálních drah



komplexní struktura signálních drah kvasinky

Struktura signálních drah – receptor



- typicky reversibilní vazba receptor-ligand
- aktivace spočívá ve fosforylacích na serinových a tyrosinových reziduích cytosolické části receptoru
- aktivita receptoru regulována (např. adaptace na dlouhodobé změny)

Struktura signálních drah – receptor

Nejčastější typy signálních komponent

- G-proteinový cyklus
- Ras proteiny
- systémy fosfopřenašečů
- mitogenické kinázové kaskády (MAPK)

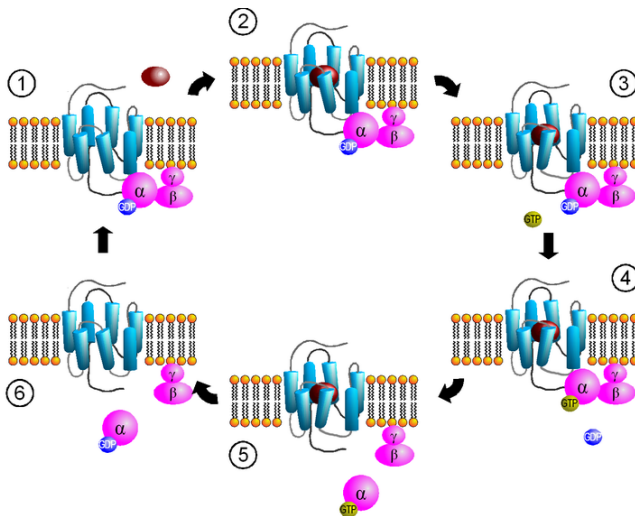
Struktura signálních drah – receptor

G-proteinový cyklus

- heterotrimery asociované membránovým receptorům
- tzv. G-protein-coupled receptory (GPCR)
- typicky v dráhách pro mezibuněčnou komunikaci
 - v lidských buňkách např. vnímání světla, pachu, neurotransmitery
 - v nižších eukaryotech např. chemotaxe, dělení buněk, morfogeneze
- váží guaninové nukleotidy (GTP, GDP)
- při aktivaci dochází k výměně guaninových nukleotidů
- deaktivace hydrolýzou GTP a reasociací G-proteinu

Struktura signálních drah – receptor

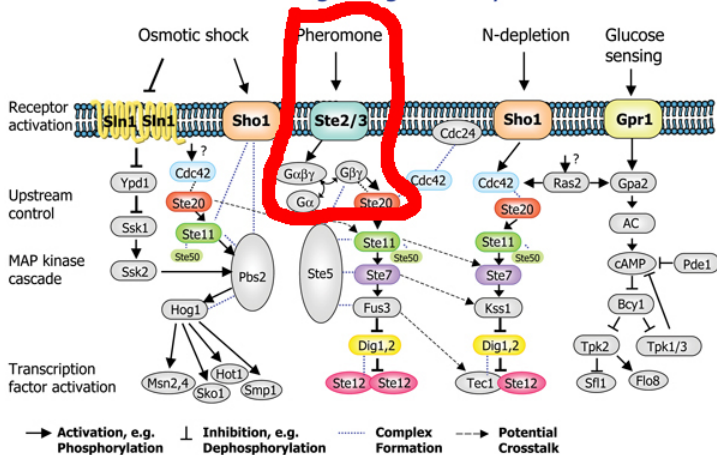
G-proteinový cyklus



Struktura signálních drah

Příklad G-proteinu v kvasince

Yeast Signaling Pathways

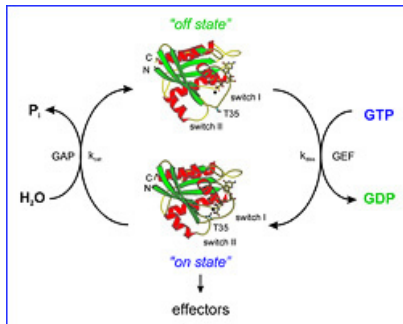


vnímání feromonů

Struktura signálních drah – receptor

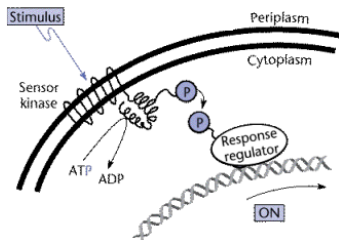
Ras protein

- monomerní G-proteiny (Ras, Rho, Rab, ...)
- mechanismus podobný trimerovému G-proteinu
- typicky v signálních drahách časujících chování buňky
- přechody mezi GTP-bound (on) a GDP-bound (off) stavy Ras proteinu pomocí GEF (guanin nucleotide exchange factor) a GAP (GTPase-activating protein)



Struktura signálních drah

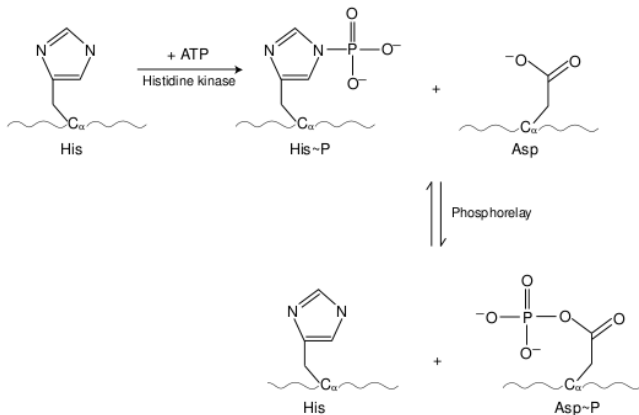
Phosphorelay-System



- nejčastější mechanismus aktivace receptoru a počáteční části přenosu je veden přímým “předáním” fosfátové skupiny
- aktivace štěpením $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$ (tzv. “autofosforylace”)
- další fáze přenosu již nevyžaduje ATP
- např. tzv. 2-komponentní dráha prokaryot (např. *E. Coli*), část osmotické dráhy *S. Cerevisiae*

Struktura signálních drah

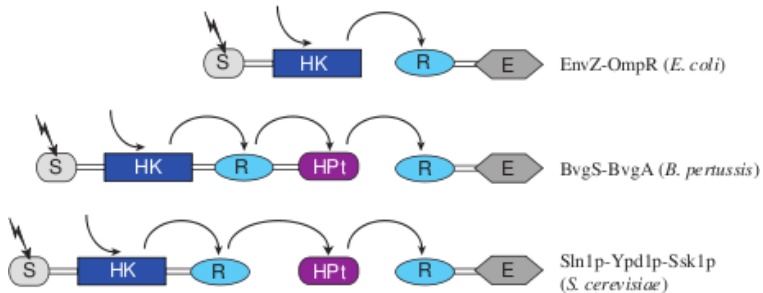
Phosphorelay-System



- realizováno fosforylací na histidinovém reziduu receptoru
- přenos fosfátové skupiny k cíli realizován aspartátem

Struktura signálních drah

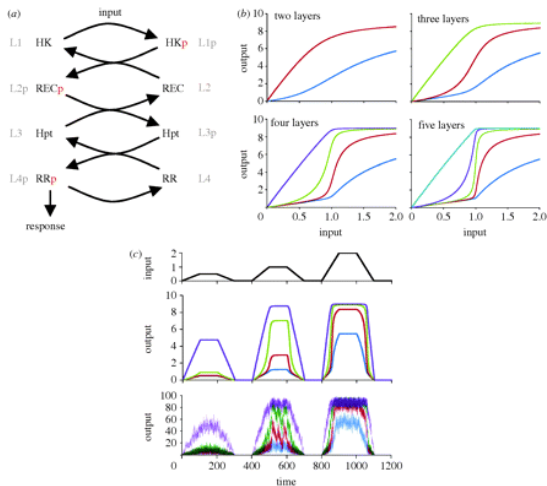
Schemata fosfopřenašečů



S ... sensor (receptor), HK ... histidine kinase, R ... receiver,
 HPt ... histidine phosphotransfer domain, E ... effector

Struktura signálních drah

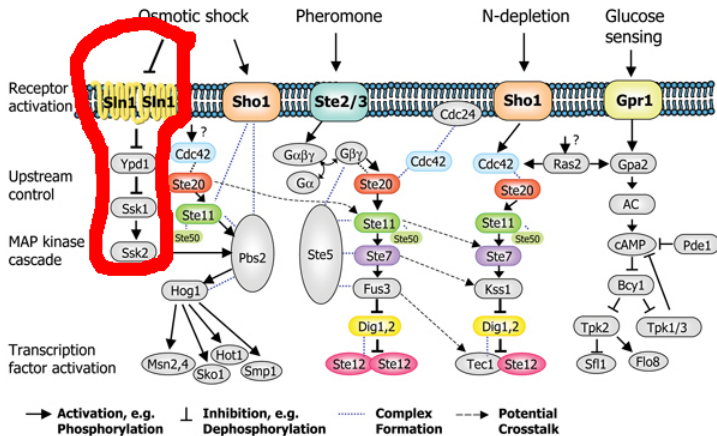
Chování vrstvených fosfopřenašečů



Struktura signálních drah

Příklad fosfopřenašeče v kvasince

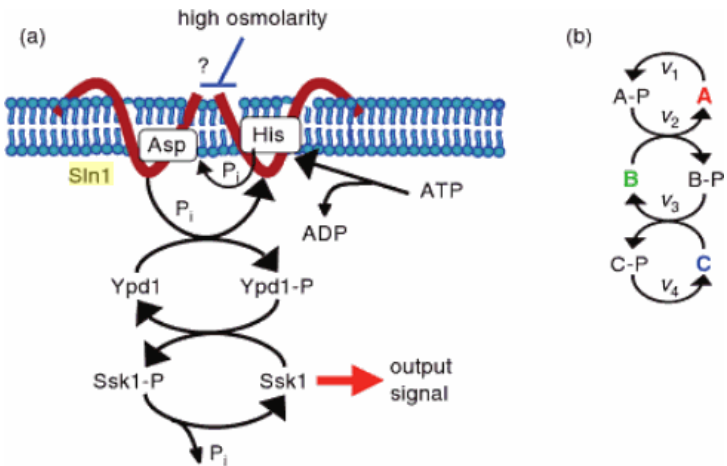
Yeast Signaling Pathways



regulace osmotického tlaku v buňce

Struktura signálních drah

Příklad fosfopřenašeče v kvasince



struktura dráhy a její reakční schema

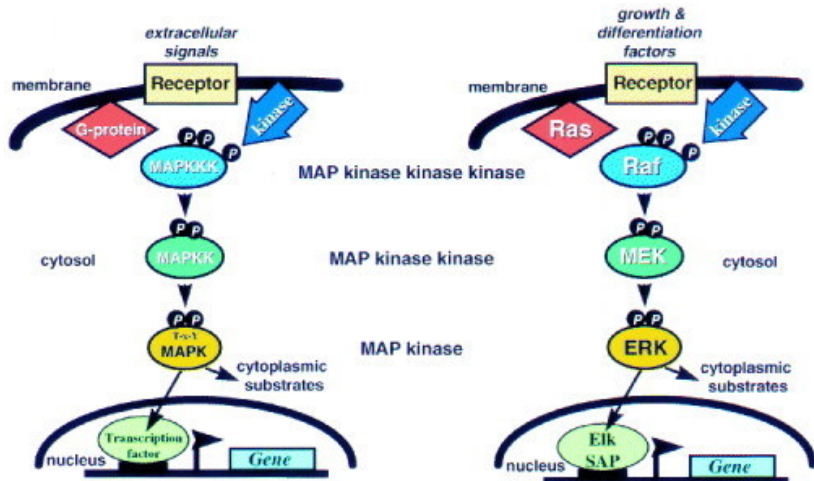
Struktura signálních drah

Mitogenické kaskády

- mitogen-activated proteinové kinázy – proteiny fosforylovatelné v sérinových a threoninových reziduích
- ve fosforylovaném stavu fungují jako enzymy pro fosforylaci dalších kináz
- univerzální využití v eukaryotických buňkách
- fungují jako zesilovače signálu
- např. růst buněk, diferenciace, apoptóza, . . .
- evidovány od kvasinek po lidskou buňku
- typicky 3-vrstvé kaskády
- fosforylace na všech úrovních štěpením ATP
- defosforylace fosfatázami nebo samovolně

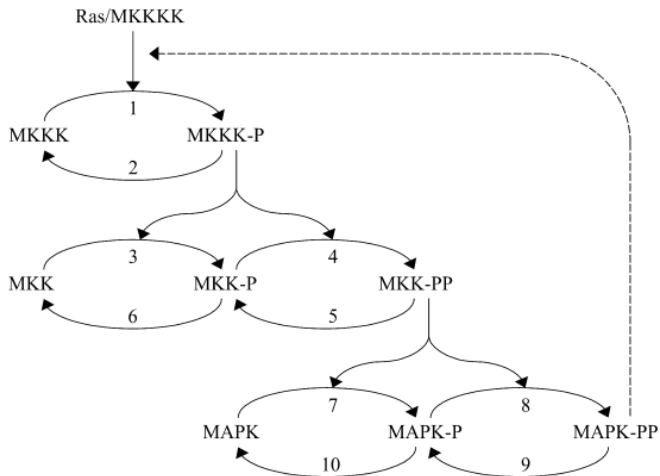
Struktura signálních drah

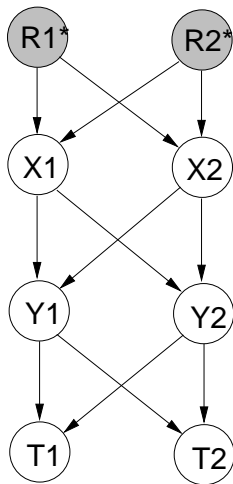
Mitogenické kaskády

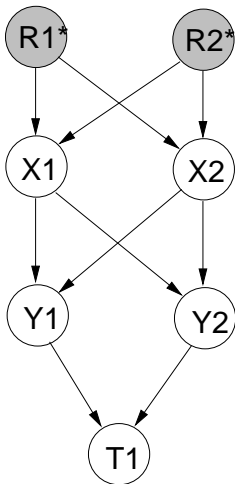


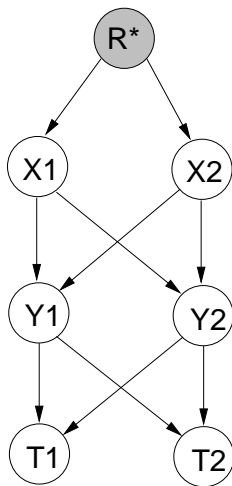
Struktura signálních drah

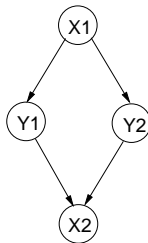
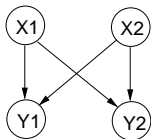
Struktura mitogenické kaskády



Propojení signálních kaskád

Propojení signálních kaskád

Propojení signálních kaskád

Elementární motivy signálních drah

- základní motivy — 4-uzlový DOR a diamond
- zkoumané signální dráhy jsou topologickými generalizacemi obou motivů
- rozdíly ve struktuře oproti genovým regulačním sítím
- komplexní signální dráhy umožňují složité výpočty

Význam výpočetní logiky signálních drah

- podobnost s principy umělé inteligence
- podobné motivy existují v biologických neuronových sítích
- umožňují přesné rozpoznání určitého chování vstupních signálů
 - dokáží rozlišit i velmi podobná chování
- dokáží dotvářet neúplné (porušené) chování vstupních signálů
- jsou odolné vůči destrukci
 - jsou-li některé části signální dráhy porušeny, jejich funkčnost se předává jiným ještě neporušeným drahám

Bray, Dennis. "Protein molecules as computational elements in living cells." *Nature* 376, 2002.