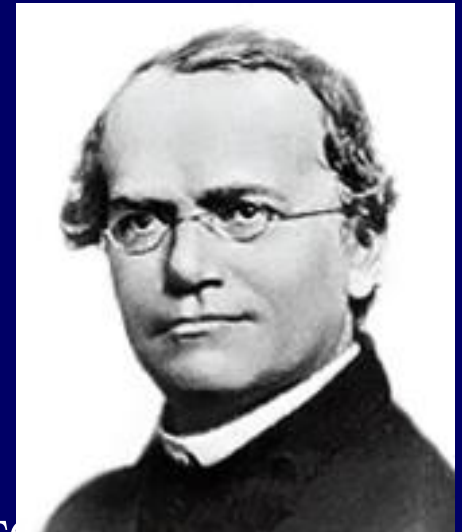


Межклеточные сигналы и болезни

Введение в генетику

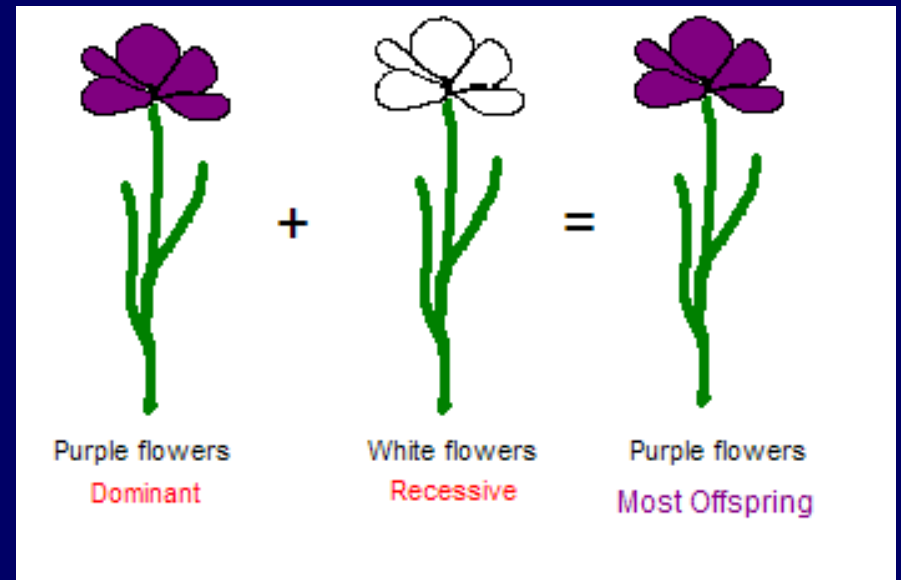


- Что такое гены?
 - физические и функциональные детерминанты признаков, которые передаются от одного поколения к другому
- Гены были открыты в 1860 годах словацким монахом Грегором Менделем. Он пытался ответить на след. вопрос:
передаются ли признаки от одного из родителей или от обоих?

Эксперименты с растениями гороха

- Мендель открыл, что гены могут быть переданы в одной из 2 форм (аллелей)— доминантной или рецессивной

- Доминантная форма будет проявляться в фенотипе



ДНК – физический носитель генетической информации

- ДНК была открыта в 20 веке
- ДНК содержит те самые физические гены, открытые Менделем
- У каждого организма – 1 аллель наследуется от отца и 1 - от матери
- Гомозигота – АА или аа
- Гетерозигота – Аа 

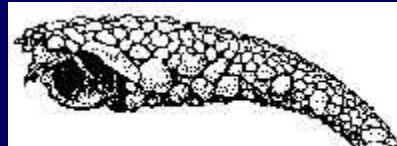
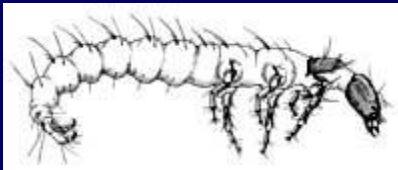
Фенотип — совокупность всех
внешних и внутренних признаков
организма.



Взрослое насекомое

Иногда **фенотип** распространяется и за пределы организма. Пример из книги Р.Докинза «Эгоистичный ген»: личинки насекомых ручейников строят раковинки из песчинок в строгом соответствии с их генетической программой. Раковинка ручейника – это их признак или нет?

Личинка ручейника и примеры домиков



**При кашле и чихании
капельки с вирусами
разлетаются на несколько
метров вокруг**



- Кому выгодно чихать — нам или вирусу?
- То, что нас заставляют делать паразиты — это проявления чьего фенотипа?
- Ричард Докинз назвал главу о фенотипе «Длинная рука гена»

**Признак — это любое свойство или
качество по которому один организм
можно отличить от другого.**

(Цвет глаз, группа крови, форма раковинки, норки, домика или черта
характера)

Признаки многообразны и нуждаются в классификации:

- Простые и сложные
- Анатомические и физиологические
- Количественные и качественные
- Наружные и внутренние

Список можно продолжить

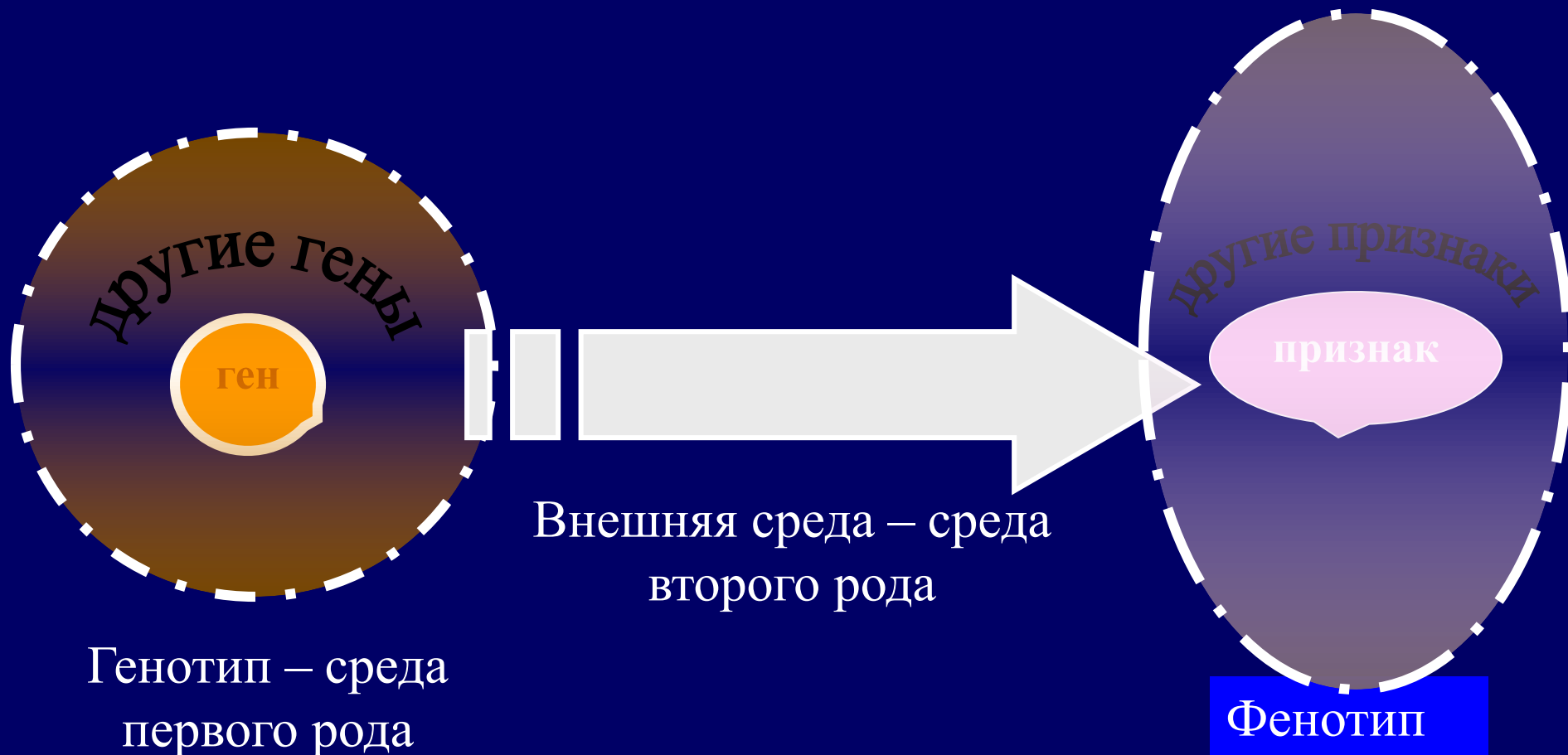
признак



```
graph TD; A[признак] --> B[простой]; A --> C[сложный]
```

- **простой** — первичный продукт активности гена в виде **белка** или **т- и рРНК**
- Например — белок инсулин (нормальный или дефектный)
- **сложный** — формируется на основе простого при взаимодействии с другими генами и факторами внешней среды
- Например — сахарный диабет как результат дефектного инсулина

Фенотип – есть результат взаимодействия генотипа и факторов внешней среды



Экспрессия гена

Gene on DNA



Primary transcript



transcriptional control

mRNA



RNA processing control

NUCLEUS

CYTOSOL



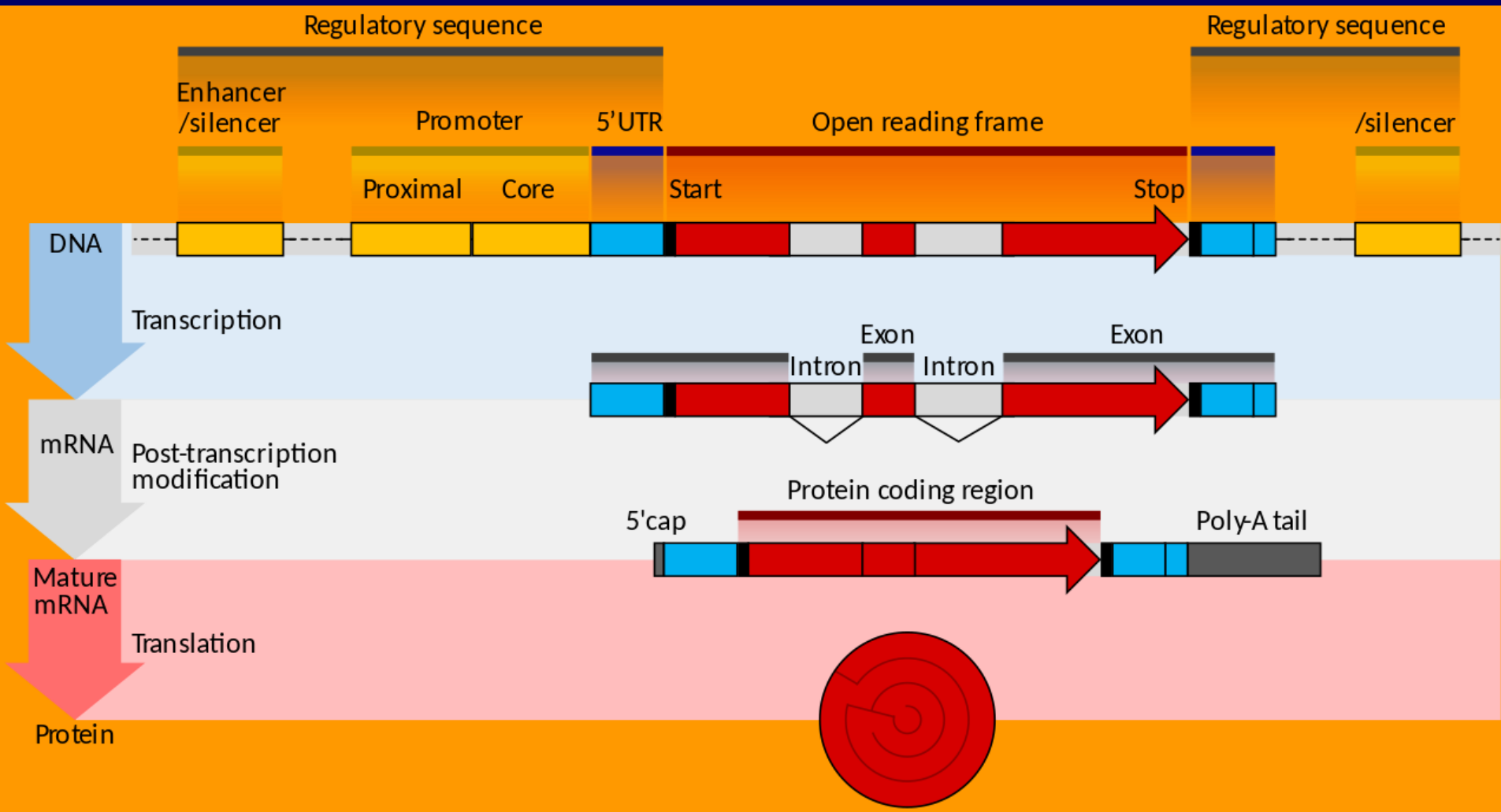
RNA transport control

Protein

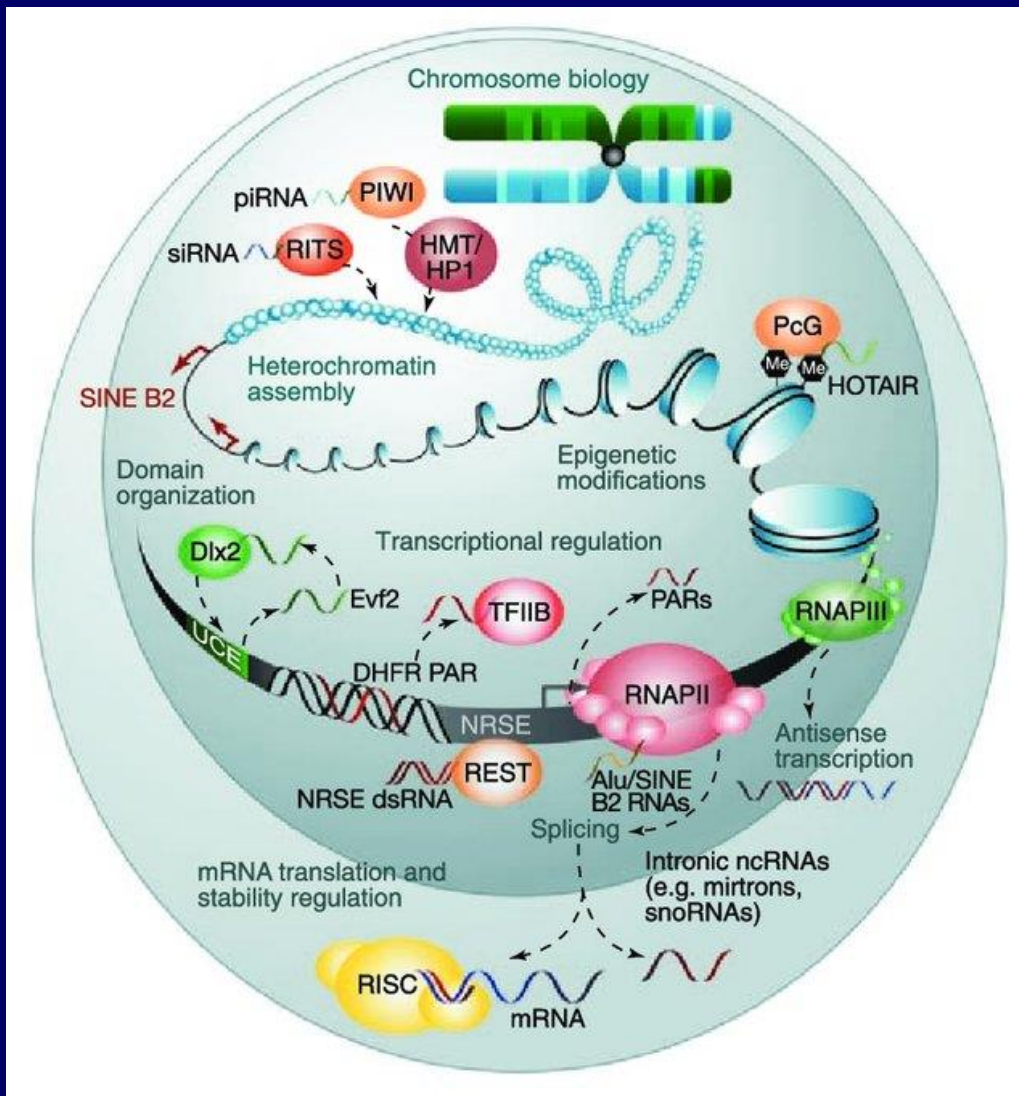


translation control

Структура эукариотического гена



Недавние примеры различных уровней регуляции экспрессии эукариотических генов и клеточной биологии с помощью нкРНК. дцРНК, двухцепочечная РНК; ГМТ, гистон метилтрансферазы



HP1, гетерохроматиновый белок 1;
PARs, промотор-ассоциированные РНК;
PcG, белки группы Polycomb; RISC,
РНК-индуцированный молчащий
комплекс; RITS, РНК-индуцированная
инициация сайленсинга генов
транскрипции; миРНК, малая
интерферирующая РНК; TFIIB, фактор
транскрипции ИВ; и UCE,
ультраконсервативный элемент.

- 1. Межклеточный сигналинг**
- 2. Межклеточные контакты и патология**
- 3. Передача сигнала через рецепторы и патология**

1. Межклеточный сигналинг

(1) Прямое взаимодействие

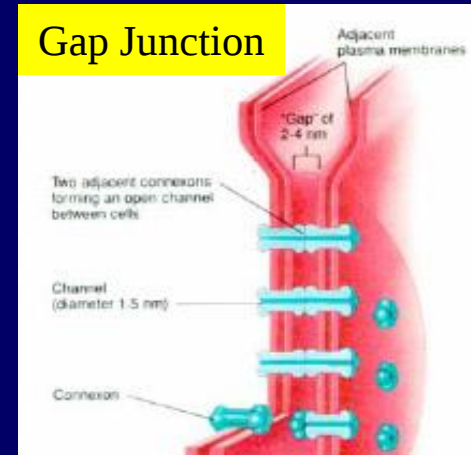
◆ Gap Junction

(2) Влияние через захватываемые вещества

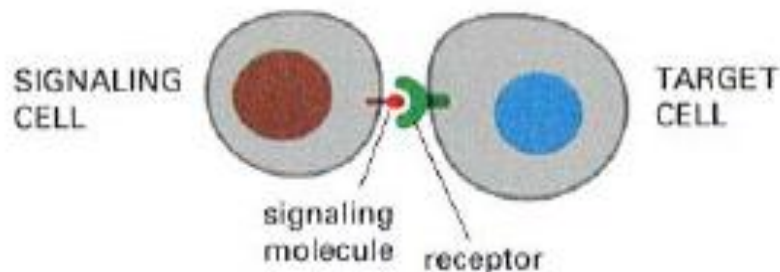
(3) Рецептор медируемые взаимодействия

◆ Cell-Surface Receptors

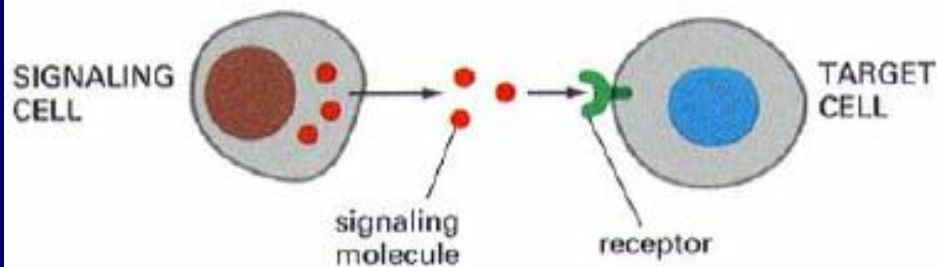
◆ Ядерные рецепторы



SIGNALING BY PLASMA-MEMBRANE-BOUND MOLECULES



SIGNALING BY SECRETED MOLECULES



2. Типы межклеточных сигналов

(1) Химические сигналы

Hormones, neurotransmitters, growth factors, cytokines;
odor molecules; ATP, active oxygen; drugs, toxins, etc

(2) Физические сигналы

Light, electronic, mechanic, UV, heat, volume, osmotic, etc

(3) Типы регуляции

Endocrine

Act on a far away organ via blood circulation, seen in most hormones

Paracrine

Act on a nearby target, seen in GFs, CKs, etc

Synaptic: Presynaptic to postsynaptic (neurotransmitters)

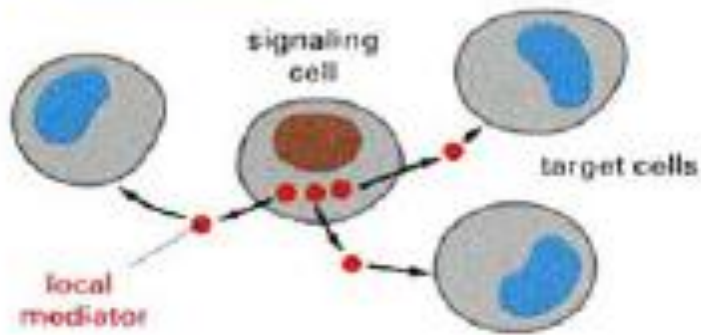
Autocrine

Act on itself after secreted, seen in GFs, especially in tumor tissues

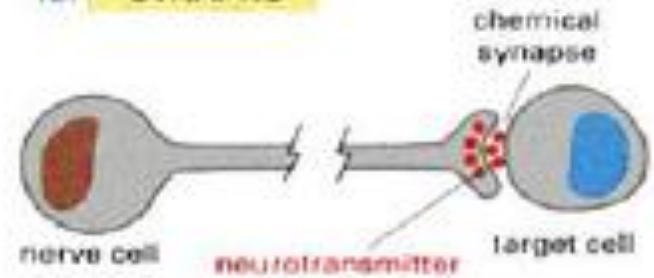
Intracrine

Act on itself before secreted, seen in nuclear receptors

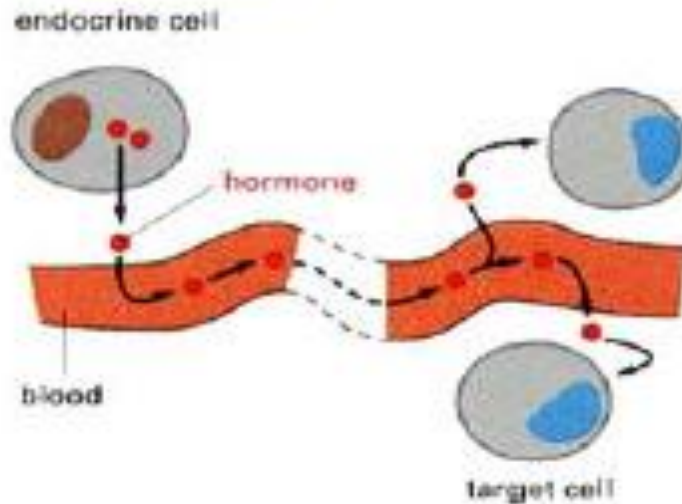
(A) PARACRINE



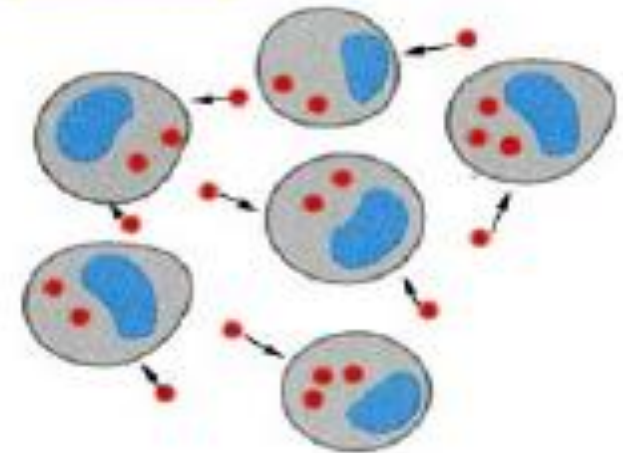
(B) SYNAPTIC



(C) ENDOCRINE



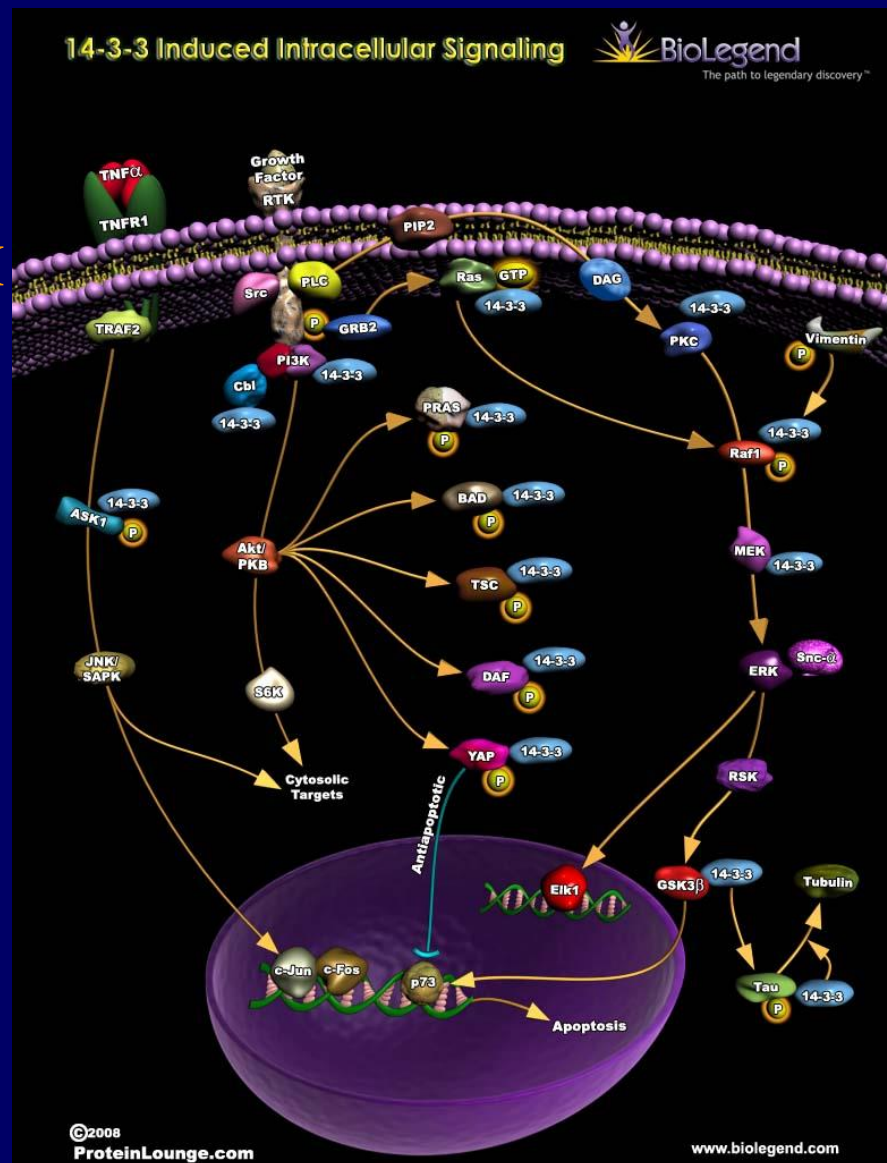
(D) AUTOCRINE



Microvesicles are membrane-enclosed extracellular vesicles shed from the plasma membrane or derived from the endosomal membrane of cells, which can mediate intercellular communication through transferring the vesicular components to recipient cells.

3. Внутриклеточные механизмы реализации сигнала

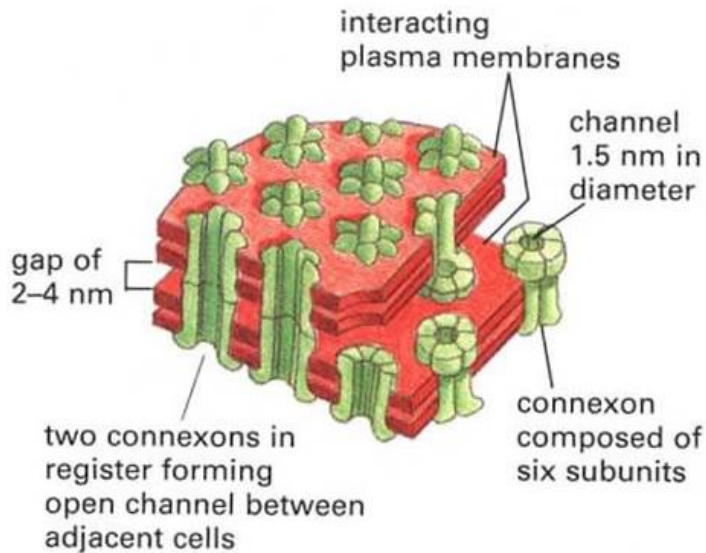
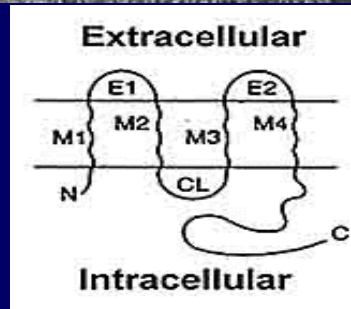
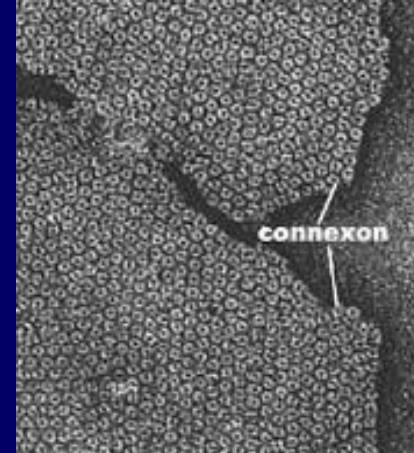
- Физиологические функции
- Метаболизм
- Клеточный рост
- дифференциация и апоптоз
- Адаптация
- и т.д.



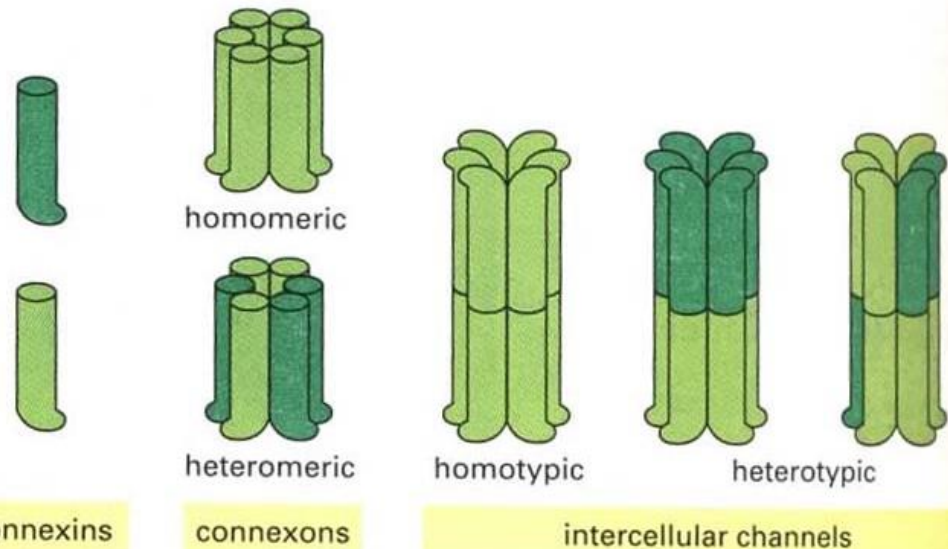
Щелевые контакты

1. Структура

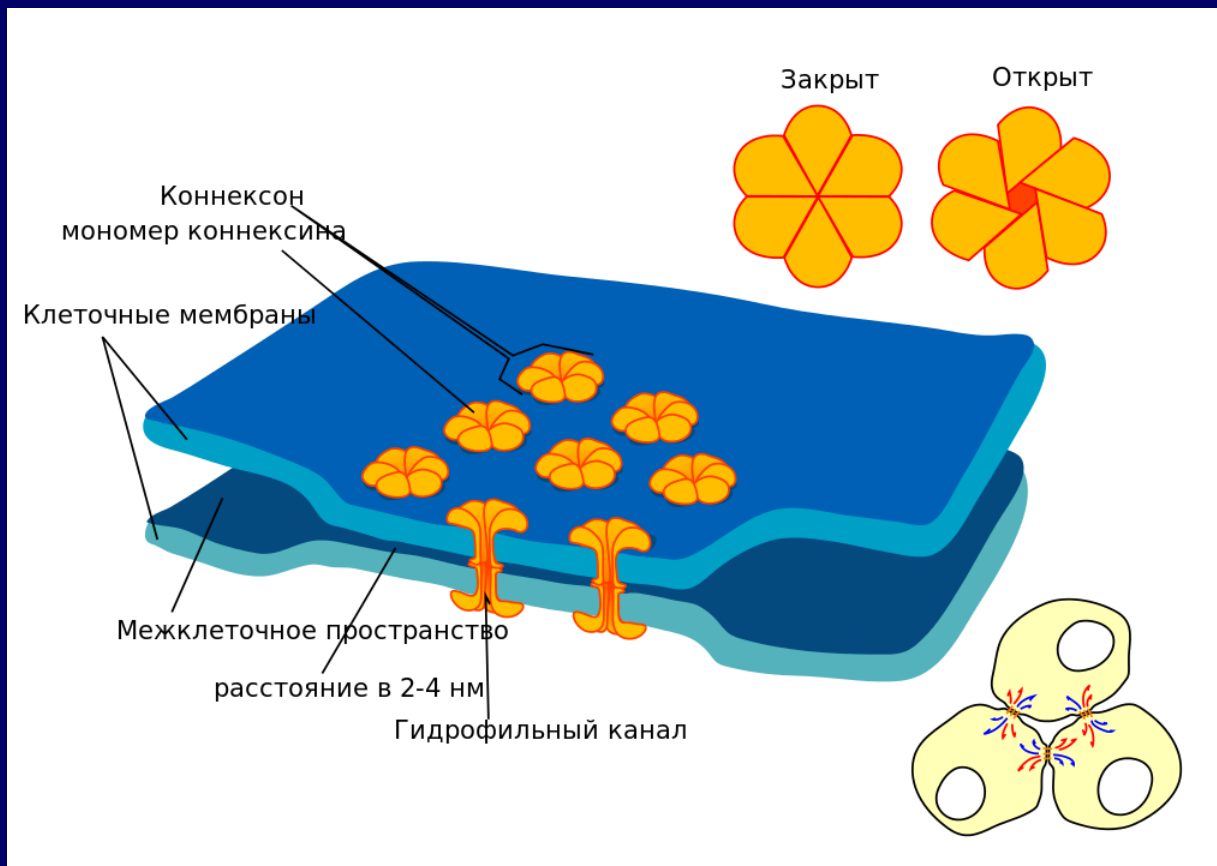
- Connexins are four-pass transmembrane proteins, six of which assemble to form a channel, a connexon.
- ~ 20 different isoforms of connexins in humans and mice



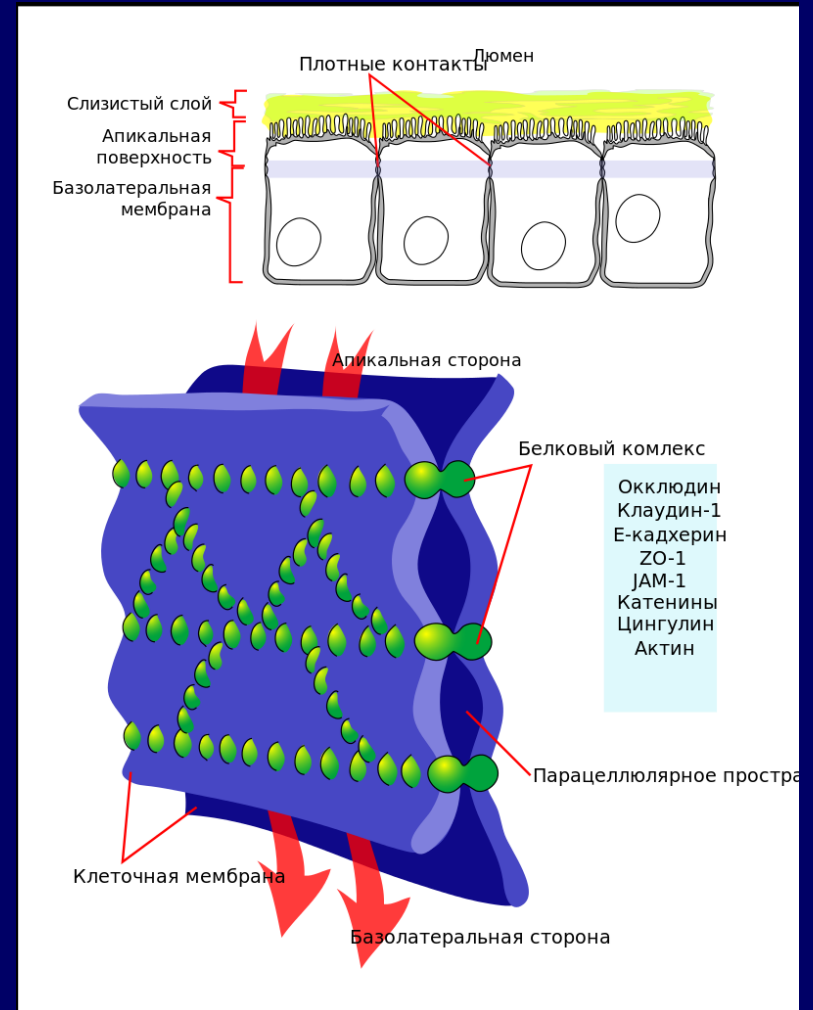
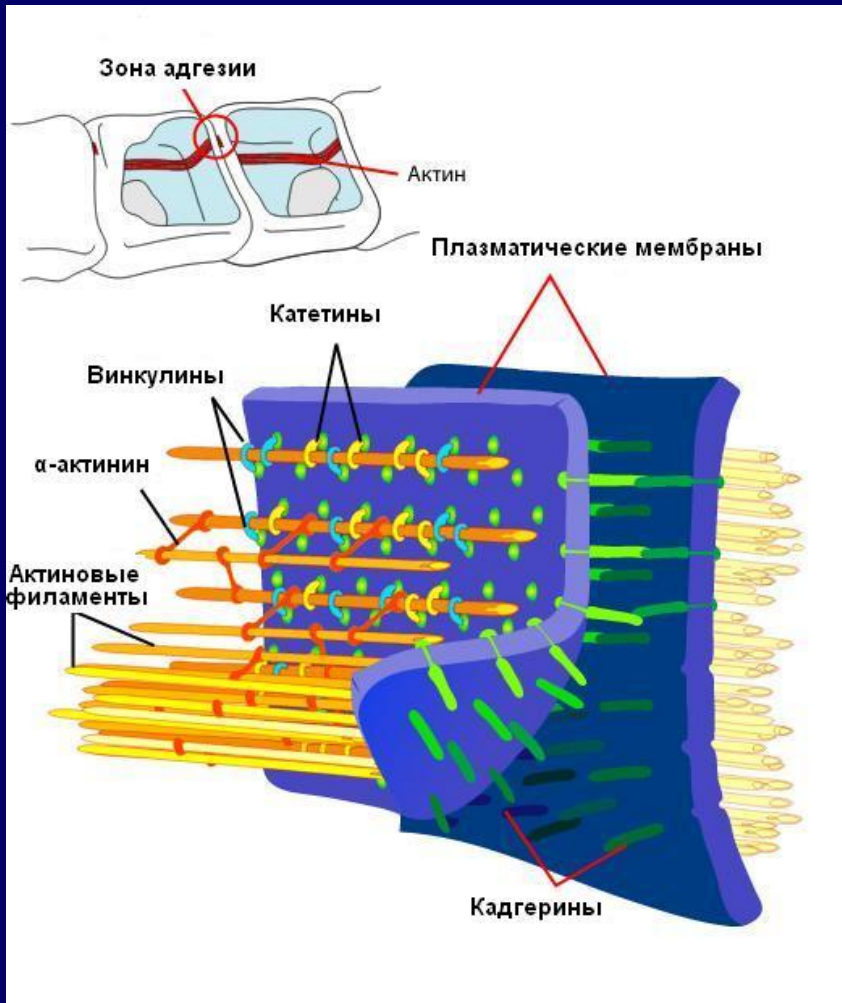
(A)



(B)



Адгезивные и плотные контакты



2. Значение щелевых контактов

- Используется большинством клеток в тканях животных, за исключением нескольких окончательно дифференцированных клеток, таких как клетки скелетных мышц и клетки крови.
- Позволяя неорганическим ионам и другим небольшим водорастворимым молекулам проходить непосредственно от одной клетки к другой, тем самым связывая клетки как электрически, так и метаболически.
- В электрически возбудимых клетках, таких как нервные клетки, позволяет потенциалу действия быстро распространяться без задержки, которая возникает в химических синапсах.
- Совместное использование небольших метаболитов и ионов обеспечивает механизм координации деятельности отдельных клеток (метаболическое сотрудничество)

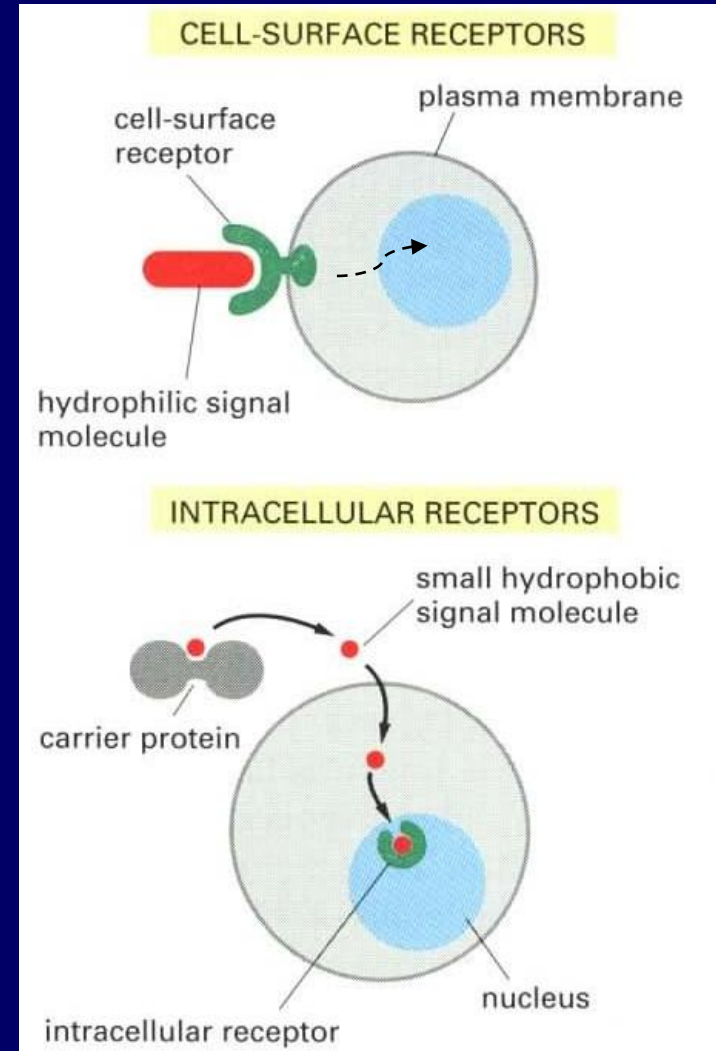
3. Gap Junction in Diseases

- **Connexin gene mutation and Diseases**
 - Congenital non-syndromatic deafness (Cx26 mutation)
 - Congenital cataract (Cx50 mutation)
 - Axonal degeneration of peripheral nerves (Cx32 mutation)
 - Infertility of females (Cx37)
- **Gap junction and tumor promotion**
 - Gap junction intercellular communication down-regulated
- **Gap junction and embryogenesis**
 - embryo development (Cx43)
 - nutrients transportation (Cx26)
- **Others**

Передача сигнала через рецепторы

Receptors:

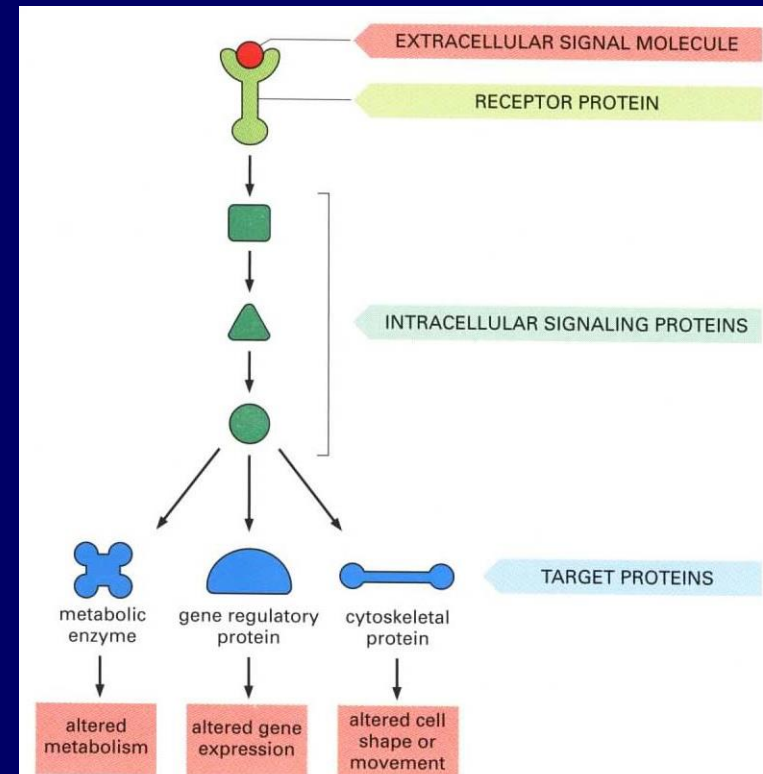
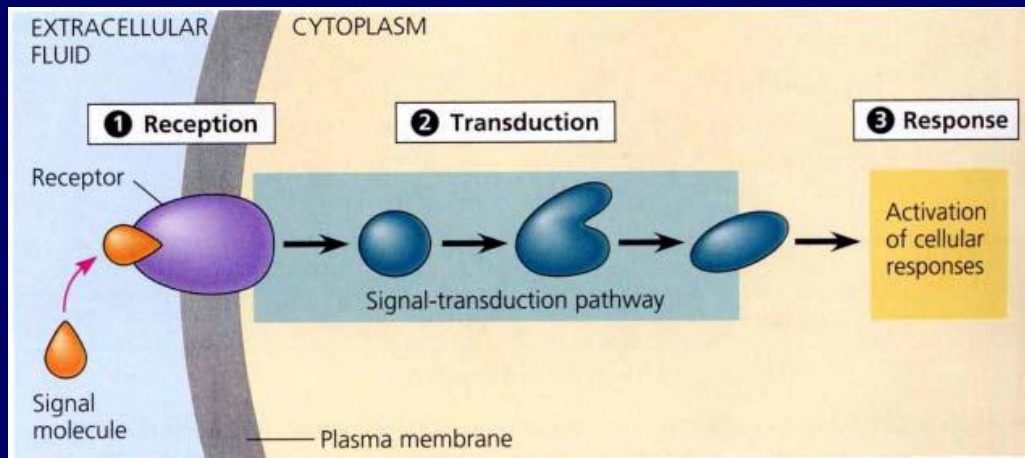
- Cell Surface Receptors;
- Nuclear Receptors



Мембранные рецепторы

1. Process of transmembrane signal transduction

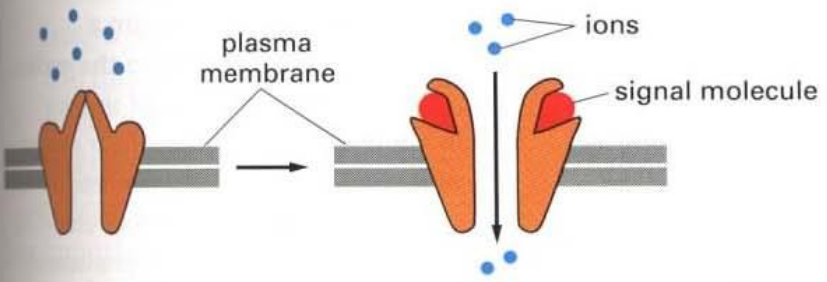
- ❑ Synthesis and secretion of signaling molecules
- ❑ Receptor binding and initiation of intracellular signaling pathway
- ❑ Regulation of cellular metabolism, function, gene expression, etc
- ❑ Down-regulation or termination of cellular responses



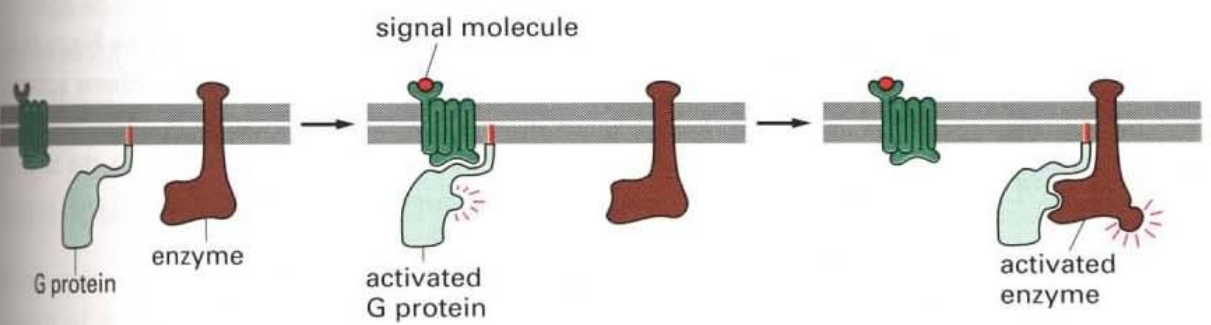
2. Классификация мембранных рецепторов

- **Ion-channel-linked receptors**
 - Involved in rapid synaptic signaling between electrically excitable cells
- **G-protein coupled receptors (GPCR)**
 - Seven-pass transmembrane protein,
 - indirectly regulate the activity of a target protein through a trimeric GTP-binding protein (G-protein)
- **Enzyme-linked receptors**
 - Single-pass transmembrane protein,
 - function directly as enzyme or directly associated with enzymes they activate
- **Others**

A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



C) ENZYME-LINKED RECEPTORS

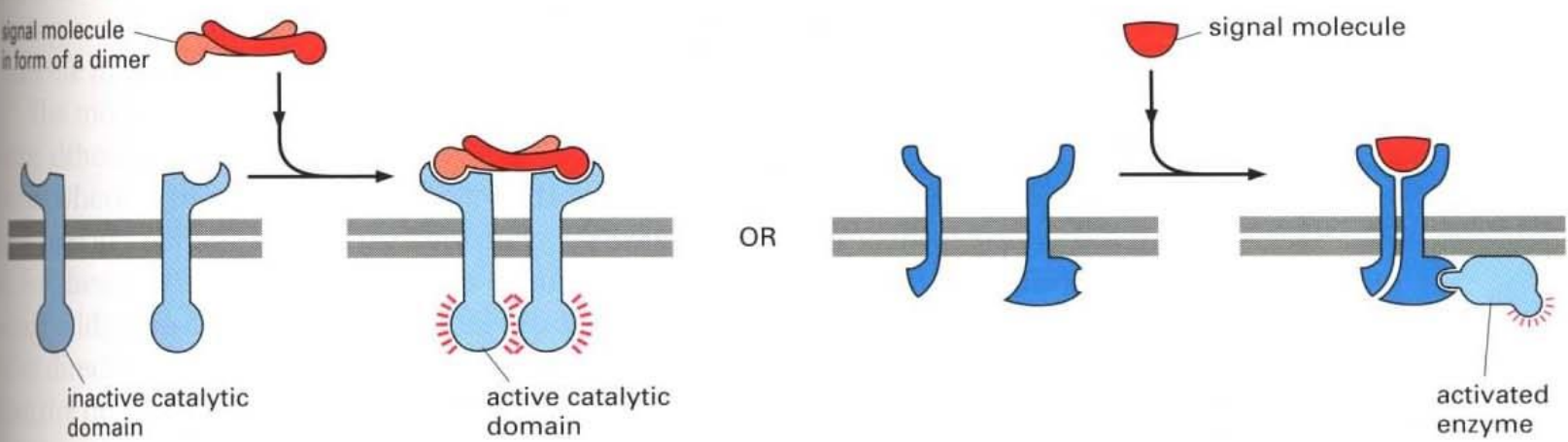


Figure 15-15 Three classes of cell-surface receptors. (A) Ion-channel-linked receptors, (B) G-protein-linked receptors, and (C) enzyme-linked receptors. Although many enzyme-linked receptors have intrinsic enzyme activity, as shown on the left, many others rely on associated enzymes, as shown on the right.

Ion Channel Linked Receptor

(Ligand-gated Ion Channel)

1. Classification:

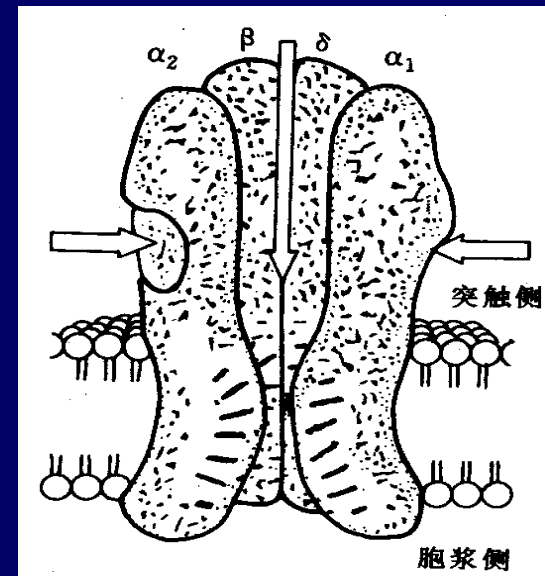
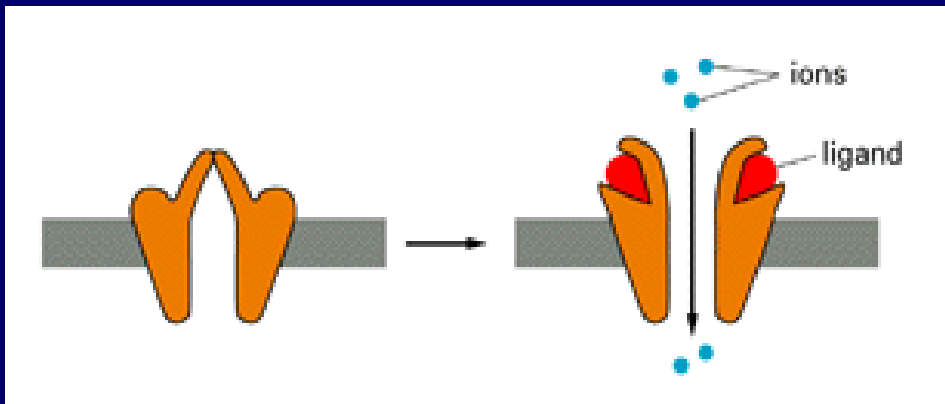
Class I nAChR, GABAR, 5-HT₃R, GlyR

Class II Glutamate/Aspartate Receptor

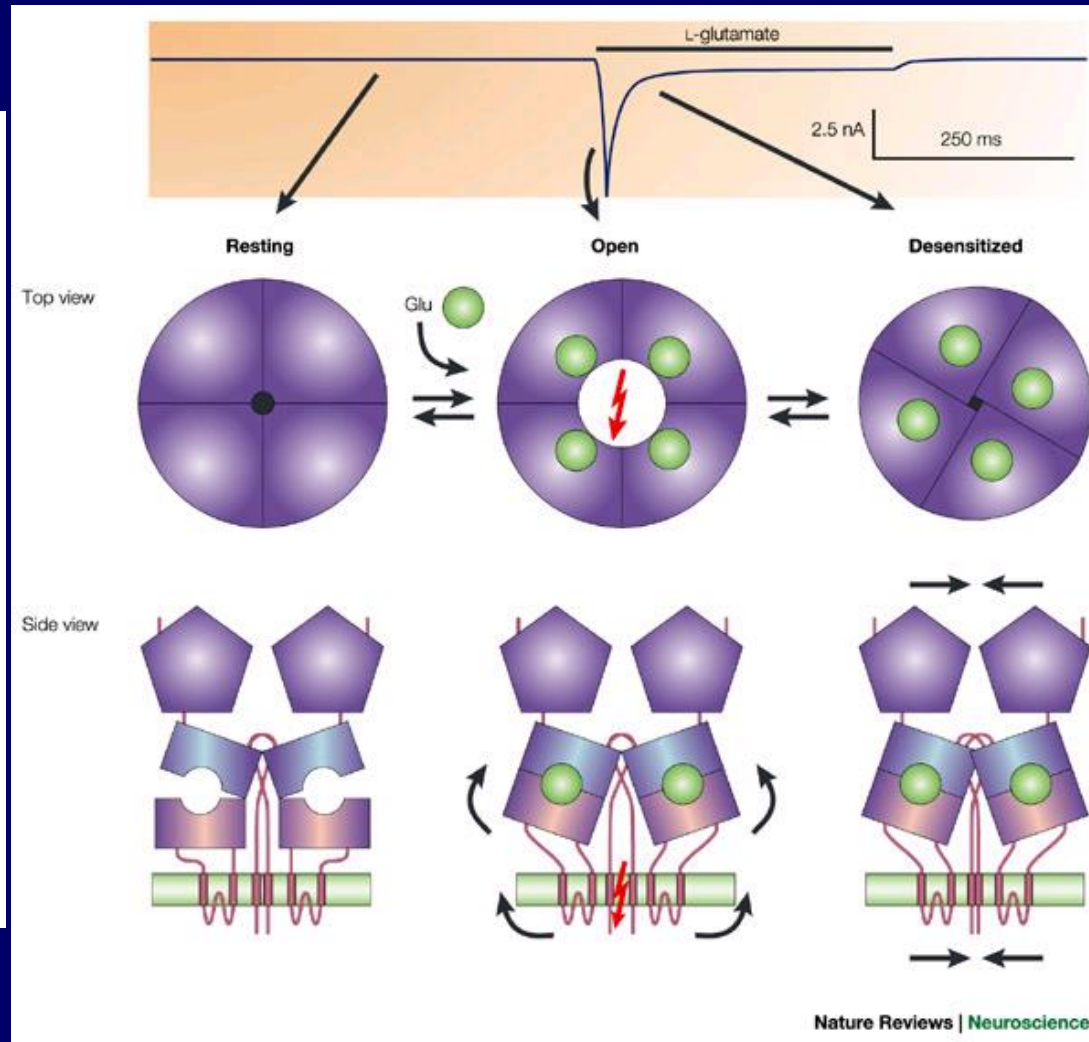
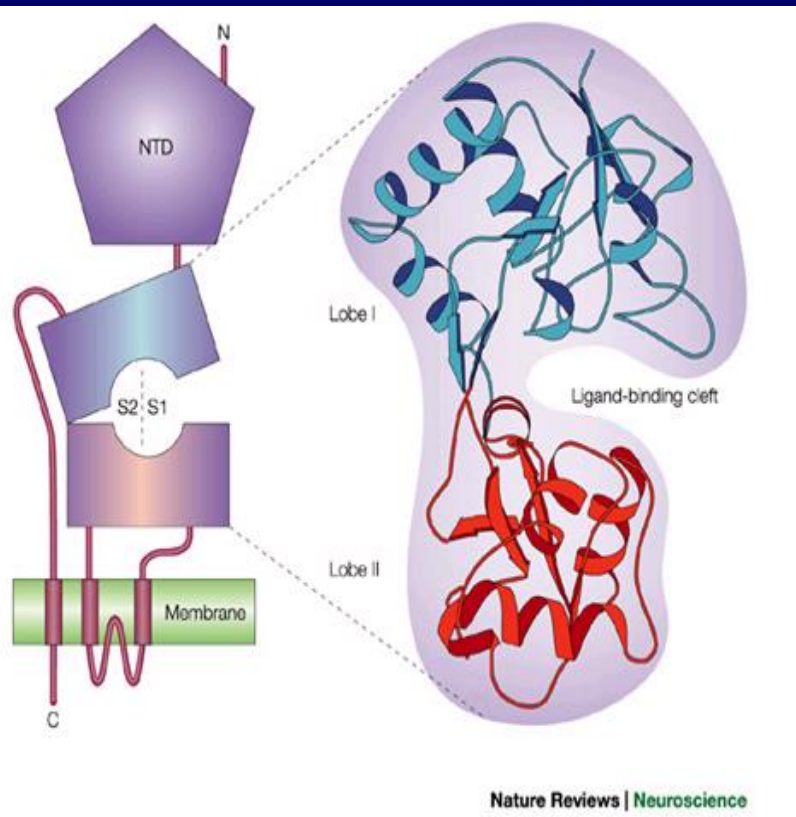
Class III cGMP/cAMPR, IP₃R, ryanodine R

Class IV ATP/ADP gated channel (P_{2X})

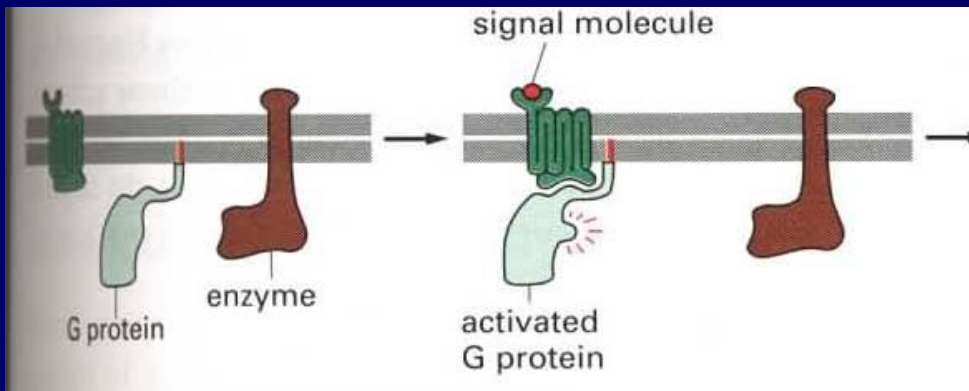
2. Structure:



3. Быстрая синаптическая передача сигналов между электрически возбудимыми клетками--A model for iGluR activation and desensitization



Передача сигнала через GPCR



GPCR (Seven-pass transmembrane protein):

Adrenergic R, mAChR, opioid R,

chemokine R, etc

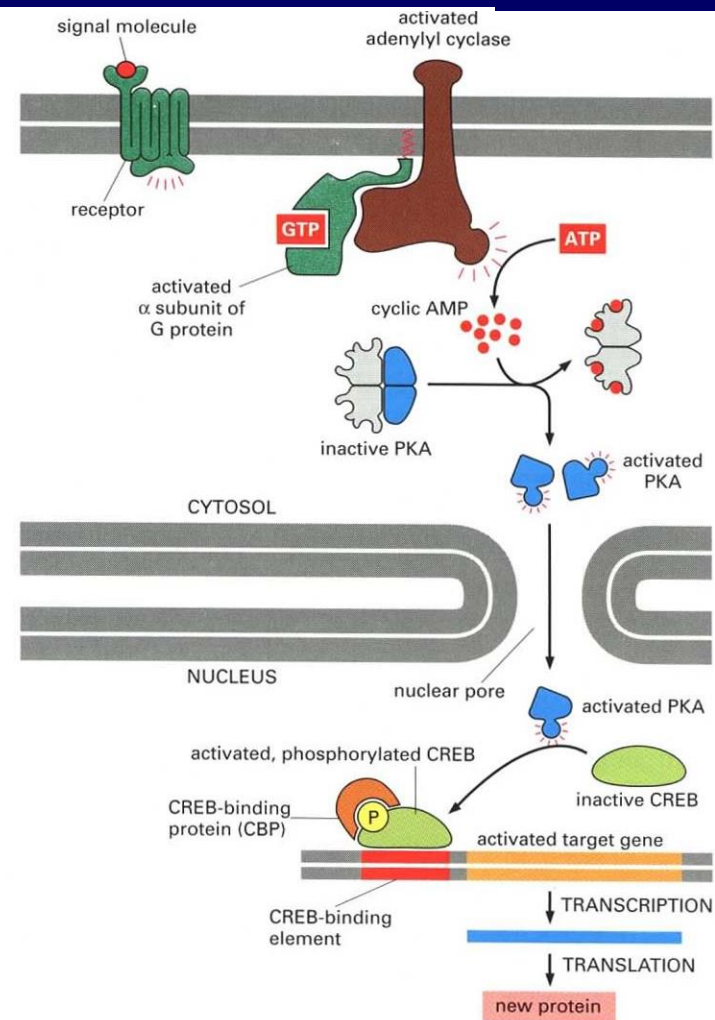


Figure 15-33
is activated by
concentration
extracellular sig
G-protein-linked
activation of ad
cyclic AMP conc
cyclic AMP conc
the cytosol, and
subunits then m
where they pho
regulatory prote
CREB recruits t
stimulates gene
pathway contro
ranging from ho
endocrine cells
proteins require
in the brain. We
kinases that are
intracellular Ca^{2+}
and thereby act

Г-белки:

Three non-identical subunits

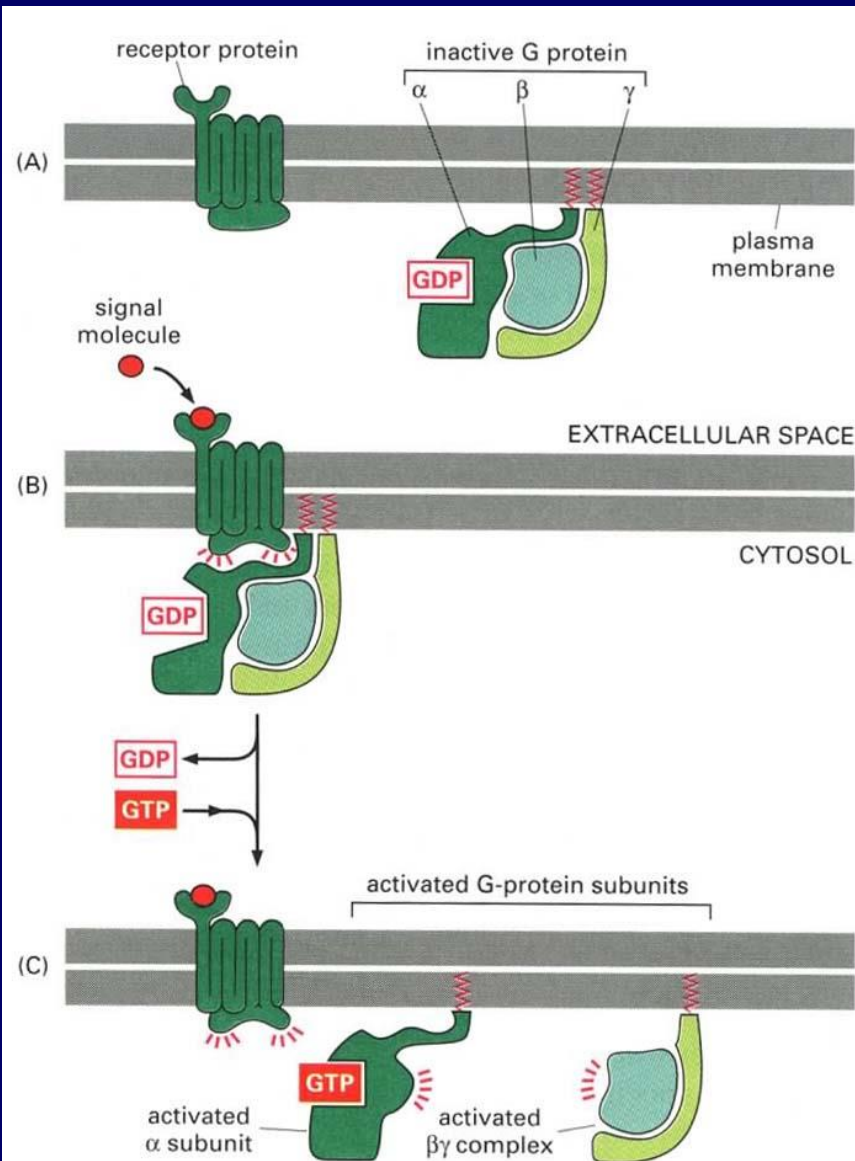


Figure 15-28 The disassembly of an activated G-protein into two signaling components. (A) In the unstimulated state, the receptor and the G protein are both inactive. Although they are shown here as separate entities in the plasma membrane, in some cases, at least, they are associated in a preformed complex. (B) Binding of an extracellular signal to the receptor changes the conformation of the receptor, which in turn alters the conformation of the G protein that is bound to the receptor. (C) The alteration of the α subunit of the G protein allows it to exchange its GDP for GTP. This causes the G protein to break up into two active components—an α subunit and a $\beta\gamma$ complex, both of which can regulate the activity of target proteins in the plasma membrane. The receptor stays active while the external signal molecule is bound to it, and it can therefore catalyze the activation of many molecules of G protein.

2. Gα Сигнальный путь

(1) Gs, Gi:

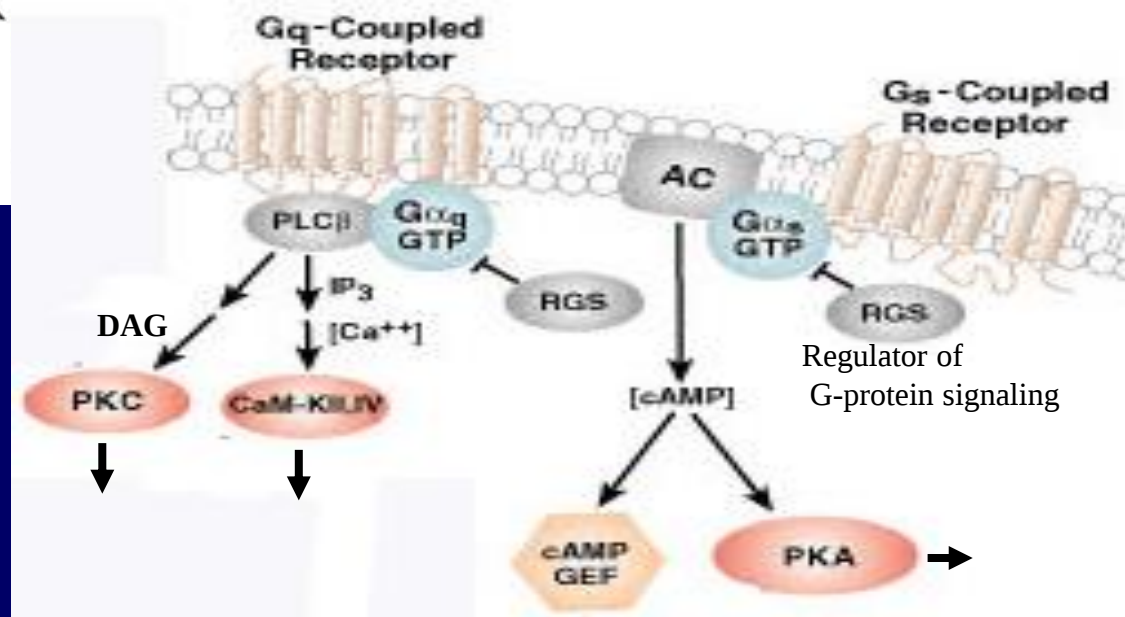
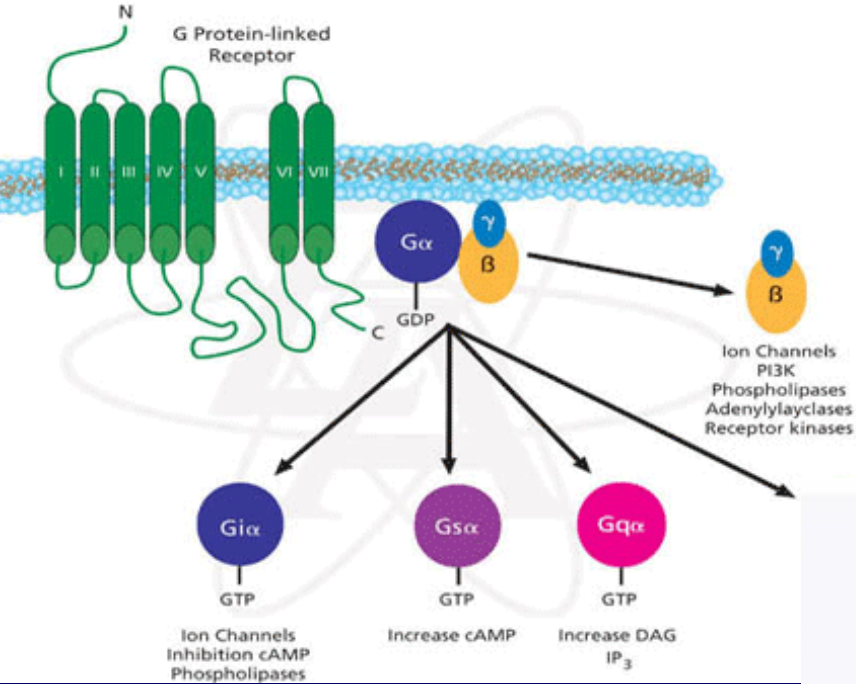
□ Стимулирующий G-белок (Gs) активирует Ас; Ингибирующий G-белок (Gi), ингибирует Ас.

□ цАМФ синтезируется из АТФ аденилатциклазой и быстро гидролизуется фосфодиэстеразой цАМФ.

□ Обычно субъединица α регулирует циклазу, хотя комплекс $\beta\gamma$ также может это делать.

□(2) Gq:

Gq активирует сигнальный путь инозитолфосфолипида путем активации фосфолипазы C-b (PLC-b). PLC-b действует на фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат [PI (4,5) P2] с образованием: инозитол (1,4,5) -трифосфата (IP3);
Диацилглицерин

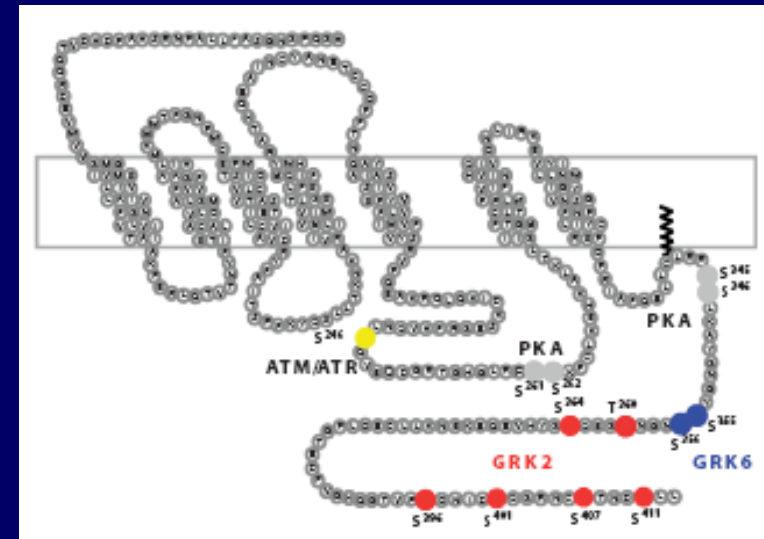


GPCR Signaling Pathways

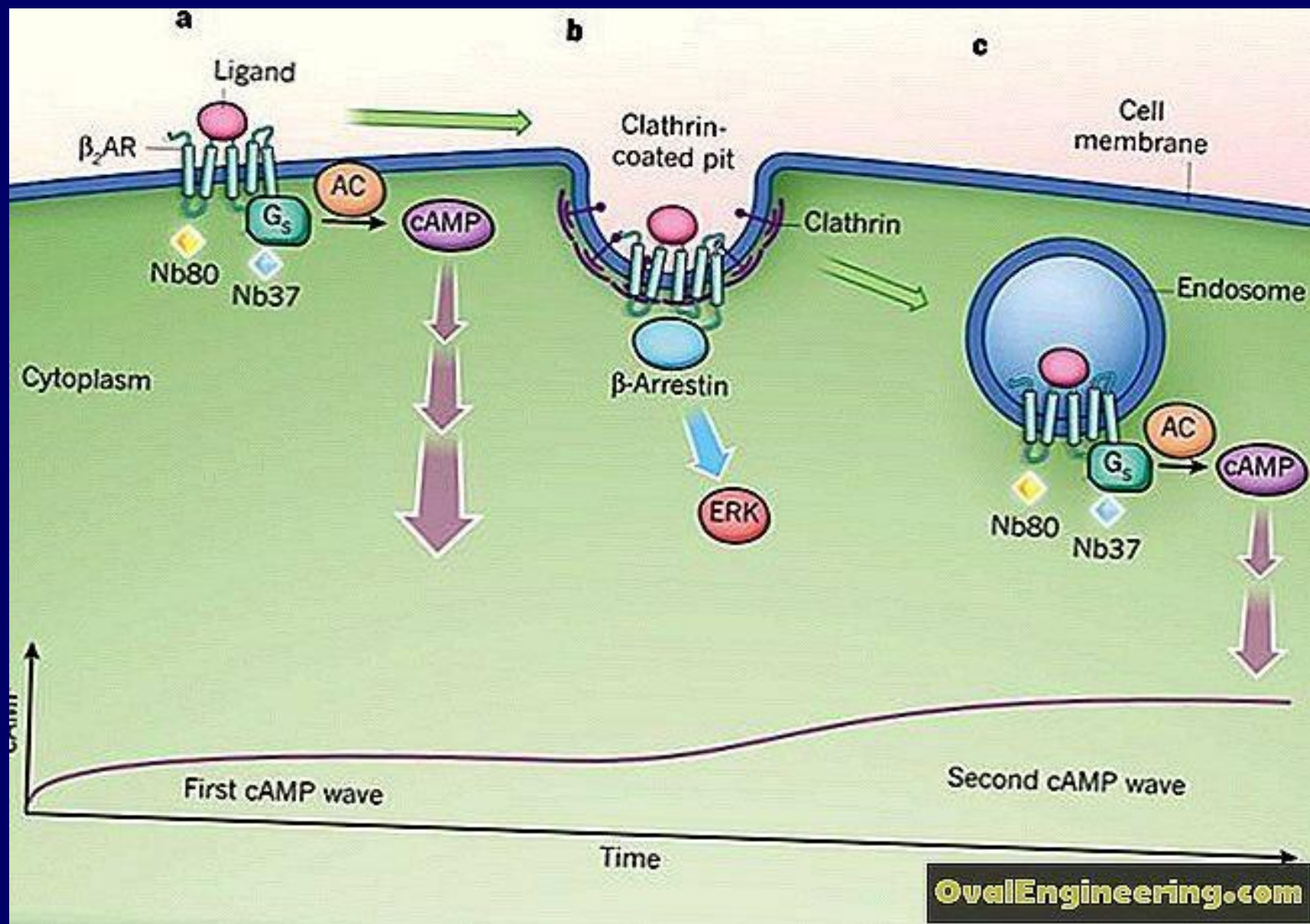
- GPCR—GP—Ac—cAMP—PKA—CREB(CRE-binding protein) + CBP—CRE of target gene
- GPCR—GP— $PLC\beta$ — IP_3 — Ca^{2+} —Calmodulin—CaM-Kinase—DAG + Ca^{2+} —PKC

Киназы рецепторов, связанных с G-белками (GRK-киназы) — это протеинкиназы, фосфорилирующие лишь активные рецепторы, связанные с G-белками

Distinct Phosphorylation Sites on the β 2-Adrenergic Receptor Establish a Barcode That Encodes Differential Functions of β -Arrestin
Kelly N. Nobles, Kunhong Xiao, Seungkirl Ahn, Arun K. Shukla, Christopher M. Lam, Sudarshan Rajagopal, Ryan T. Strachan, Teng-Yi Huang, Erin A. Bressler, Makoto R. Hara, Sudha K. Shenoy, Steven P. Gygi and Robert J. Lefkowitz (9 August 2011)
Science Signaling 4 (185), ra51. [DOI: 10.1126/scisignal.2001707]



- Классически передача сигналов GPCR опосредуется посредством связывания с гетеротримерными G-белками, что впоследствии запускает серию внутриклеточных сигнальных каскадов и, в конечном итоге, приводит к изменениям в клеточной физиологии.
- После активации различные GPCR фосфорилируются киназами GPCR (GRK) и впоследствии привлекают одну или обе из двух изоформ цитозольных β -аррестинов (β -аррестин1 и β -аррестин2). Связывание β -аррестина разъединяет рецептор с G-белком, тем самым прекращая или ослабляя опосредованную G-белком передачу сигналов (десенсibilизацию), и способствует клатрин-опосредованному эндоцитозу (интернализации) рецептора.
- В дополнение к их роли в прекращении передачи сигналов, опосредованной G-белком, β -аррестины также служат многофункциональными адаптерами и преобразователями сигналов, связывая GPCR с растущим списком сигнальных молекул, включая митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), тирозинкиназу C-Src и киназа Ser-Thr Akt.
- В то время как классические агонисты стимулируют как опосредованные G-белком, так и опосредованные β -аррестином сигнальные механизмы, «предвзятые лиганды» могут избирательно активировать функции G-белка или β -аррестина и, таким образом, вызывать различные биологические эффекты.
- Фосфорилирование GPCR на их C-концах и внутриклеточных петлях с помощью GRK обычно необходимо для связывания β -аррестина.
- В отличие от множества GPCR, в семействе GRK всего семь членов, и из них только GRK 2, 3, 5 и 6 экспрессируются повсеместно.
- Исследования показывают, что разные GRK могут по-разному участвовать в процессах десенсibilизации рецепторов, эндоцитоза и передачи сигналов.
- Мы предположили, что разные GRK могут фосфорилировать различные наборы сайтов на C-конце и внутренних петлях рецептора, тем самым устанавливая «штрих-код», который будет инструктировать или определять конформацию, принимаемую β -аррестином, которая, в свою очередь, определяет его функциональные возможности.



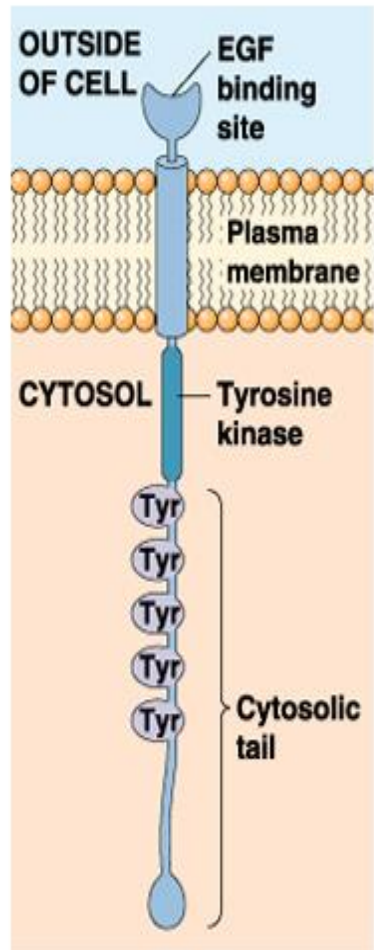
Фермент связанные мембранные рецепторы

1. Рецепторные тирозинкиназы
2. Рецепторы, связанные с тирозинкиназой
3. Рецепторные серин/треониновые киназы
4. Рецепторные гуанилилциклазы
5. Другие

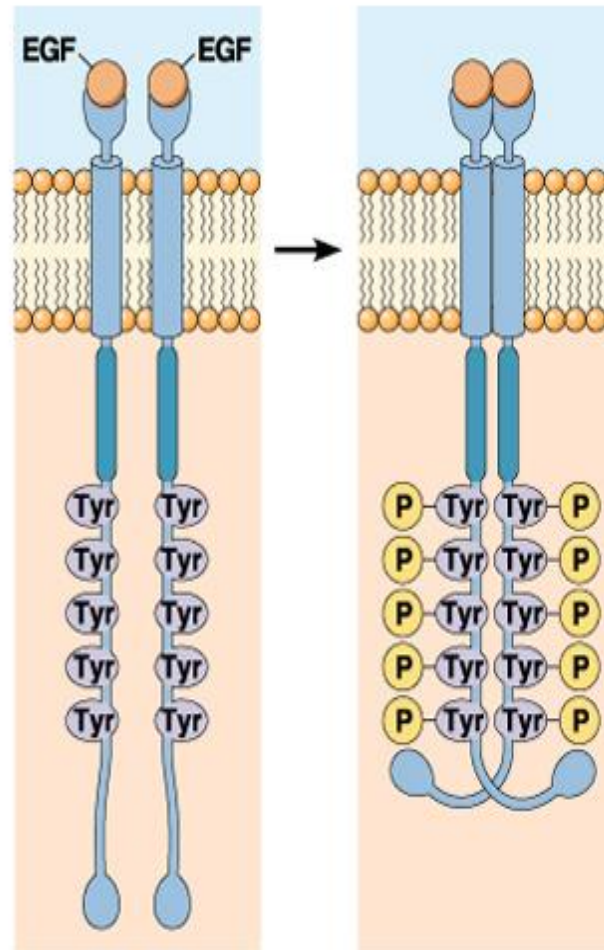
1. Рецепторы тирозин киназы

- Многие секретируемые факторы роста и гормоны действуют через рецепторные тирозинкиназы:
 - Фактор роста эпителия (EGF),
 - Фактор роста тромбоцитов (PDGF),
 - Факторы роста фибробластов (FGF),
 - Фактор роста гепатоцитов (HGF),
 - Инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1),
 - Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF),
 - Фактор, стимулирующий колонии макрофагов (M-CSGF),
 - Нейротрофины
- Многие сигнальные белки, связанные с клеточной поверхностью, также действуют через рецепторные тирозинкиназы.
 - **Эфрины (Eph)**: регулируют реакцию клеточной адгезии и отталкивания, которые направляют миграцию клеток и аксонов во время развития.
 - Рецепторы Eph: рецепторные тирозинкиназы
 - Двухнаправленная передача сигналов: связывание с рецептором Eph может вызвать активацию как рецептора Eph, так и рецептора Eph, тем самым изменяя поведение обеих клеток.

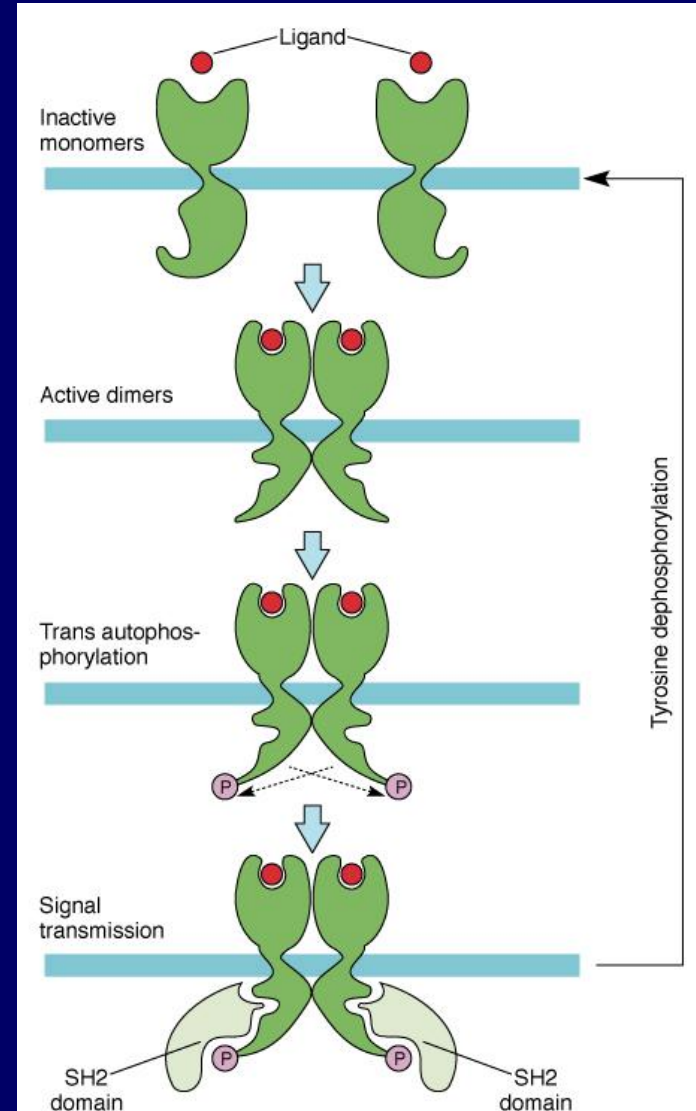
• Активированные рецепторы тирозинкиназы фосфорилируют сами себя



(a) Structure of the epidermal growth factor (EGF) receptor

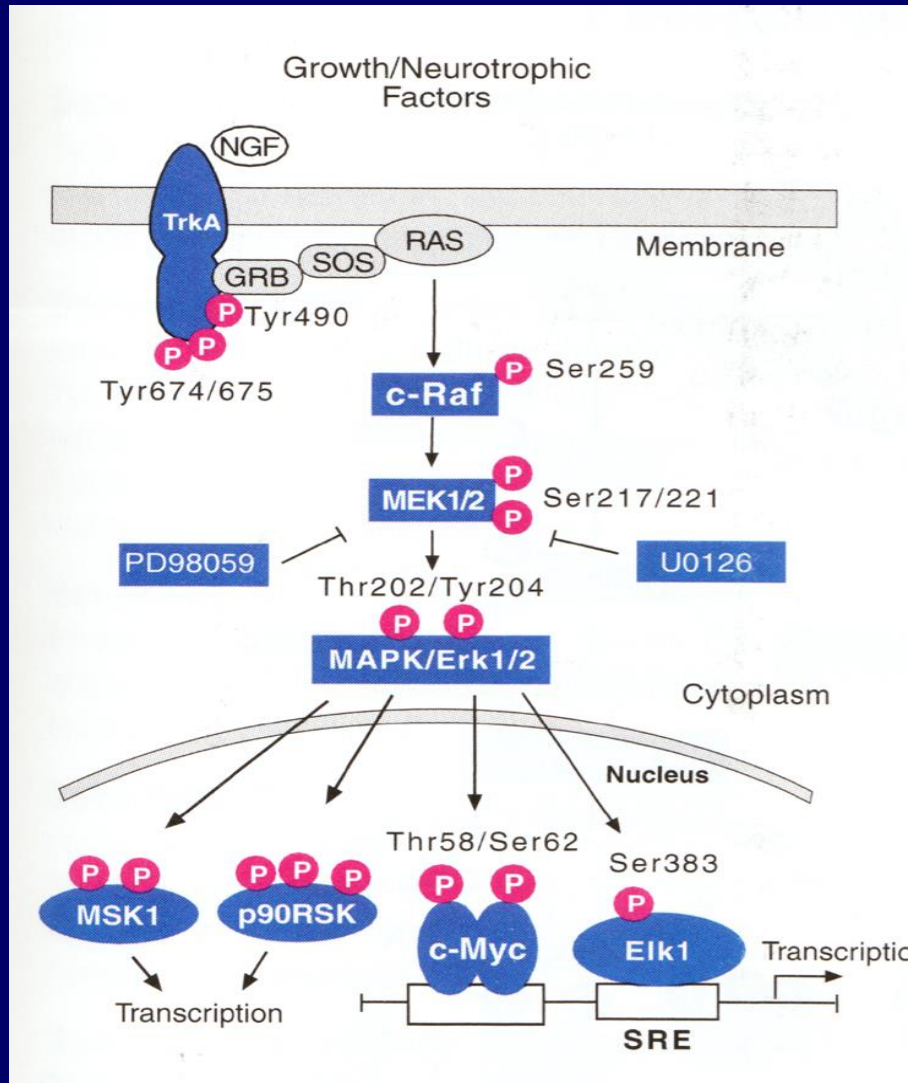


(b) Activation of the EGF receptor



(1) RAS-MAPK Pathway

GF--RTK--GRB2—Ras GEF—Ras --MAPKKK—MAPKK--MAPK
(Raf—MEK1/2—ERK1/2)



MAPKs:
ERK
JNK/SAPK
p38MAPK
etc

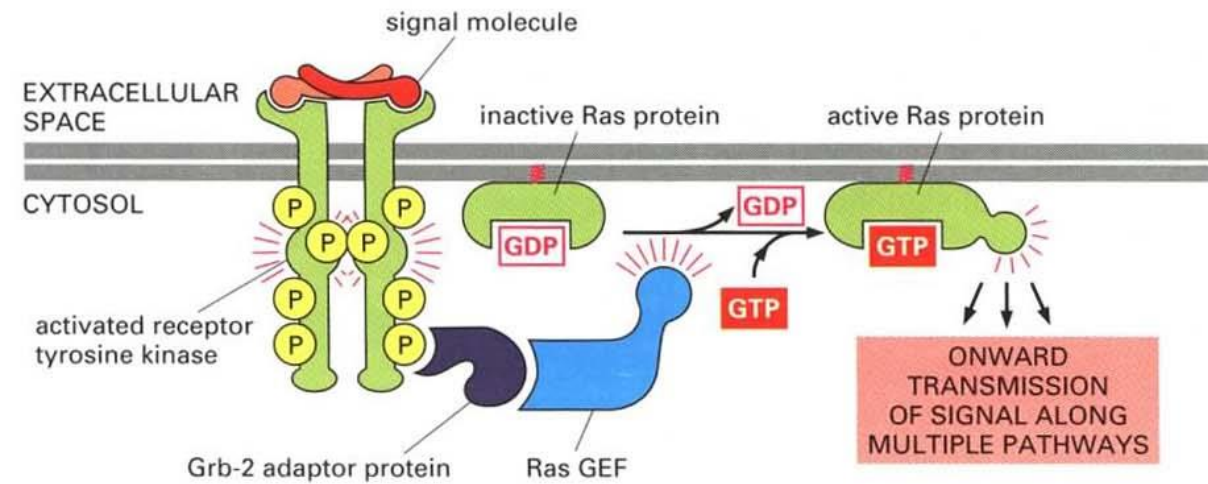


Figure 15-55 The activation of Ras by an activated receptor tyrosine kinase. Most of the signaling proteins bound to the activated receptor are omitted for simplicity. The Grb-2 adaptor protein binds to a specific phosphotyrosine on the receptor and to the Ras guanine nucleotide exchange factor (GEF), which stimulates Ras to exchange its bound GDP for GTP. The activated Ras then activates several downstream signaling pathways, one of which is shown in Figure 15-56.

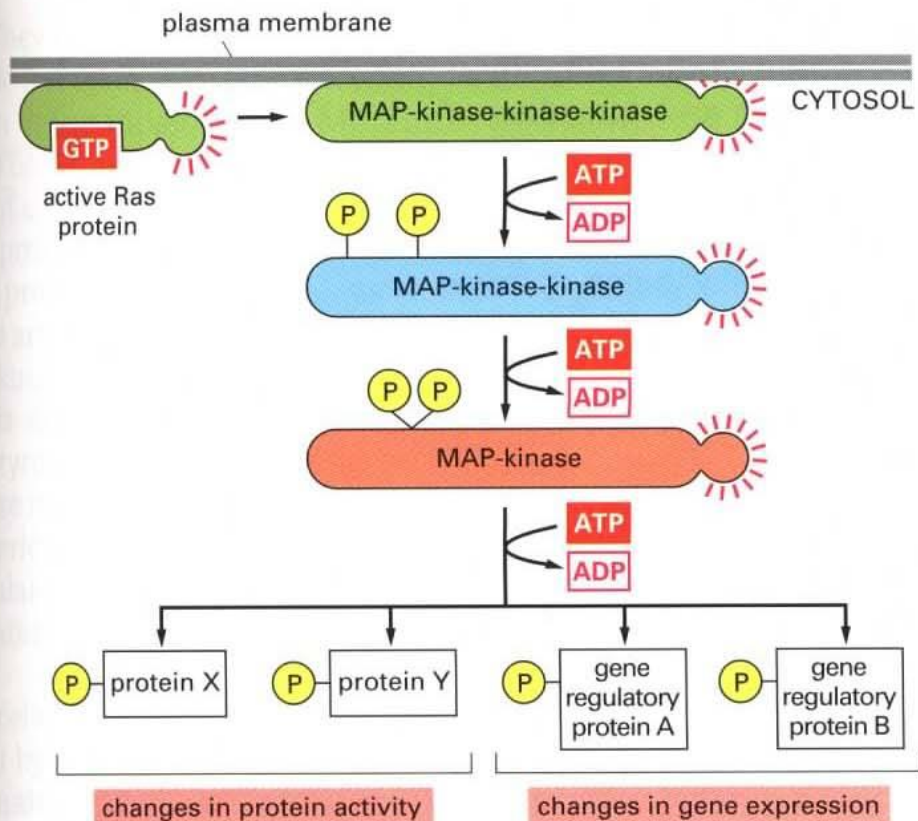
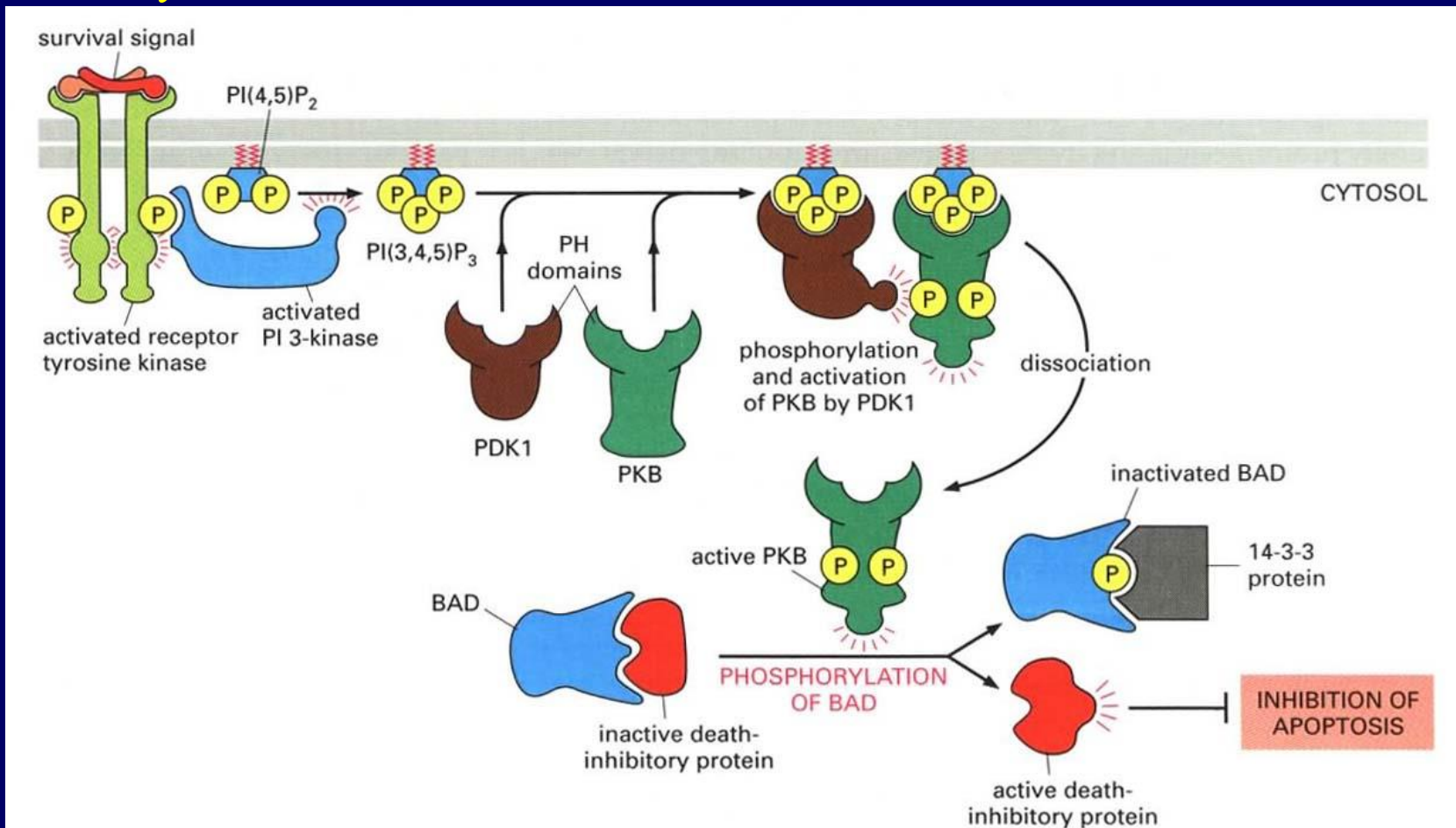


Figure 15-56 The MAP-kinase serine/threonine phosphorylation pathway activated by Ras. Multiple such pathways involving structurally and functionally related proteins operate in all eucaryotes, each coupling an extracellular stimulus to a variety of cell outputs. The pathway activated by Ras begins with a MAP-kinase-kinase-kinase called *Raf*, which activates the MAP-kinase-kinase *Mek*, which then activates the MAP-kinase called *Erk*. *Erk* in turn phosphorylates a variety of downstream proteins, including other kinases, as well as gene regulatory proteins in the nucleus. The resulting changes in gene expression and protein activity cause complex changes in cell behavior.

(2) PI3-kinase/Protein kinase B pathway

- PKB (или Akt), содержащий домен PH
- - Связывается с PI (3,4,5) P₃
- - Активируется фосфатидилинозитол-зависимой протеинкиназой PDK1
- --Фосфорилирует и инактивирует БАД, фактор проапоптоза, способствует выживанию клеток

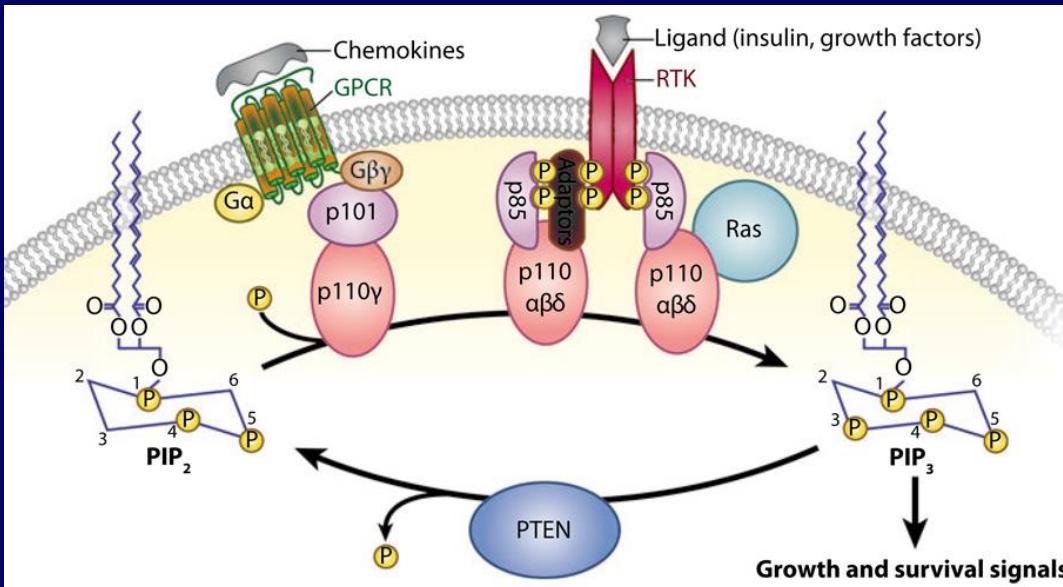


Extended Reading:

Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the **PTEN** tumour suppressor. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012;13(5):283-96.

PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN. Субстратами этой фосфатазы могут быть как белки, так и фосфатидилинозитол-3-фосфаты. PTEN катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов.

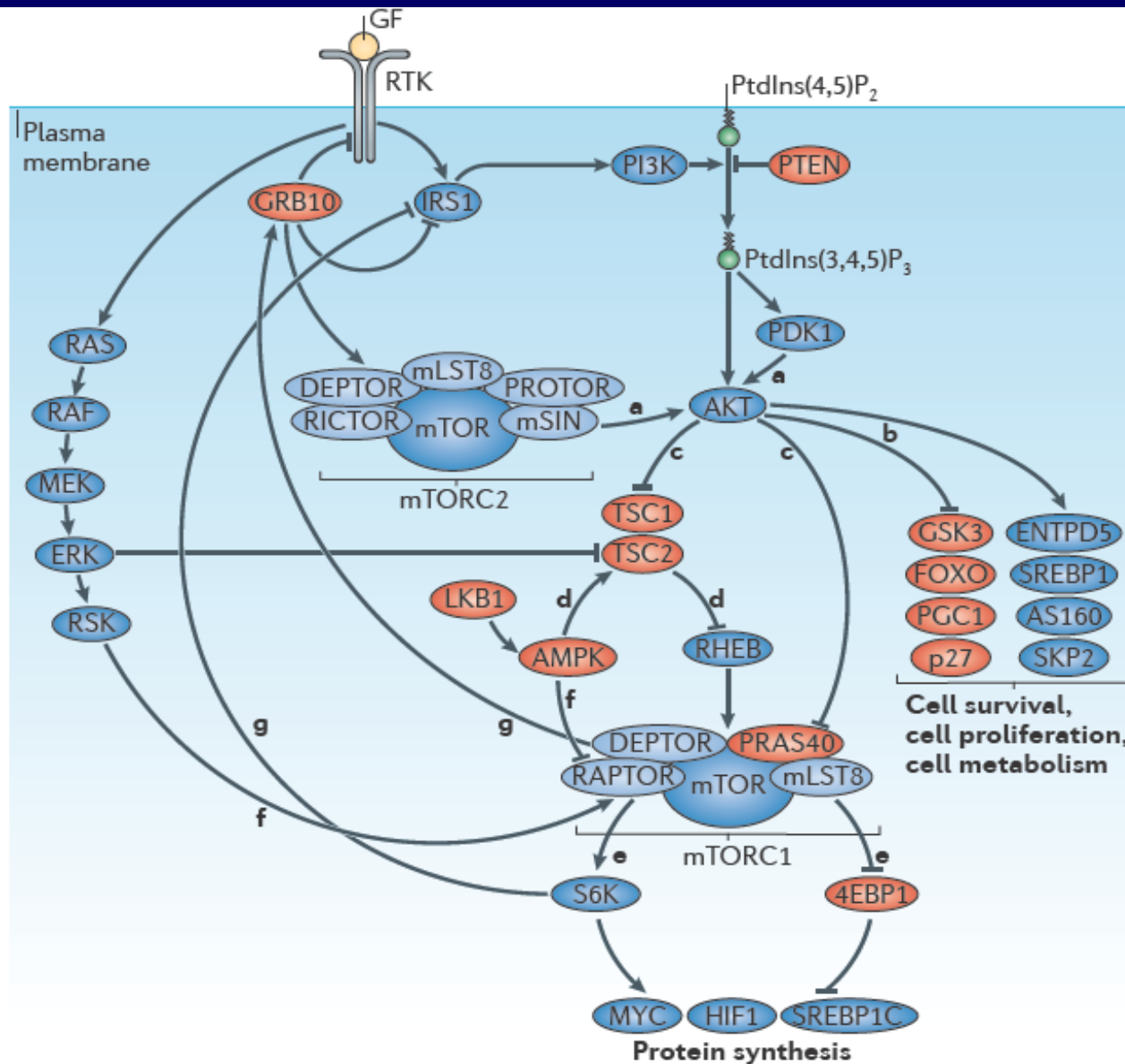
Эта фосфатаза является одним из немногих негативных регуляторов PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, что делает её антионкобелком. Ген PTEN часто бывает мутирован при различных типах злокачественных опухолей

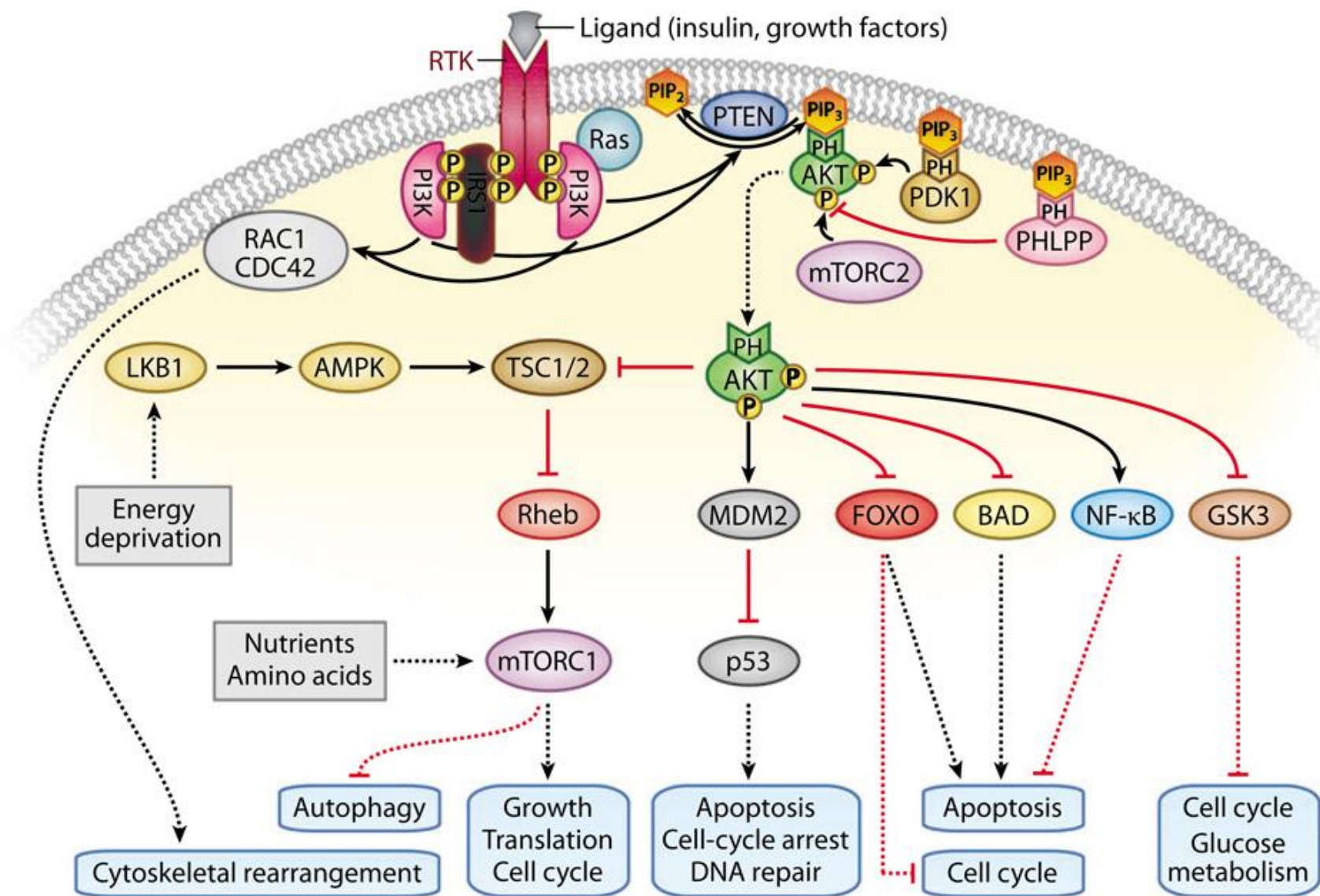


Роль PTEN

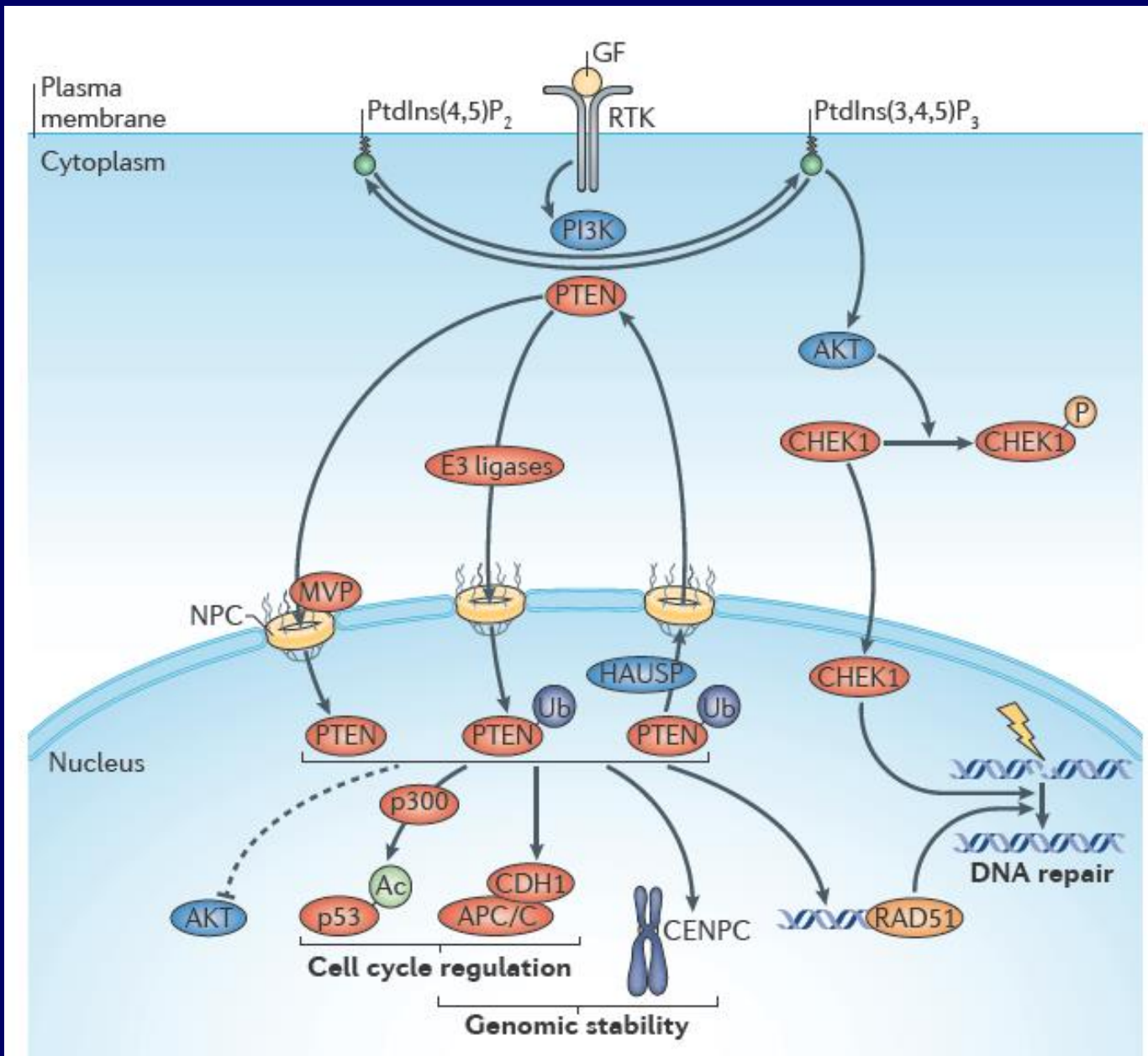
- Клеточный метаболизм
- Подвижность и полярность клеток
- Опухолевая микросреда
- Раковые стволовые клетки
- Ядерная функция
- Независимые функции PI3K-AKT

The PTEN-PI3K-AKT-mTOR pathway





Functions of PTEN in the nucleus



Регулирование PTEN

- Генетическое изменение
- Эпигенетическая регуляция
- Посттранскрипционная регуляция
- Посттрансляционная модификация
- Белково-белковое взаимодействие

(3) Cross-talk between signaling pathways activated by GPCRs and RTKs

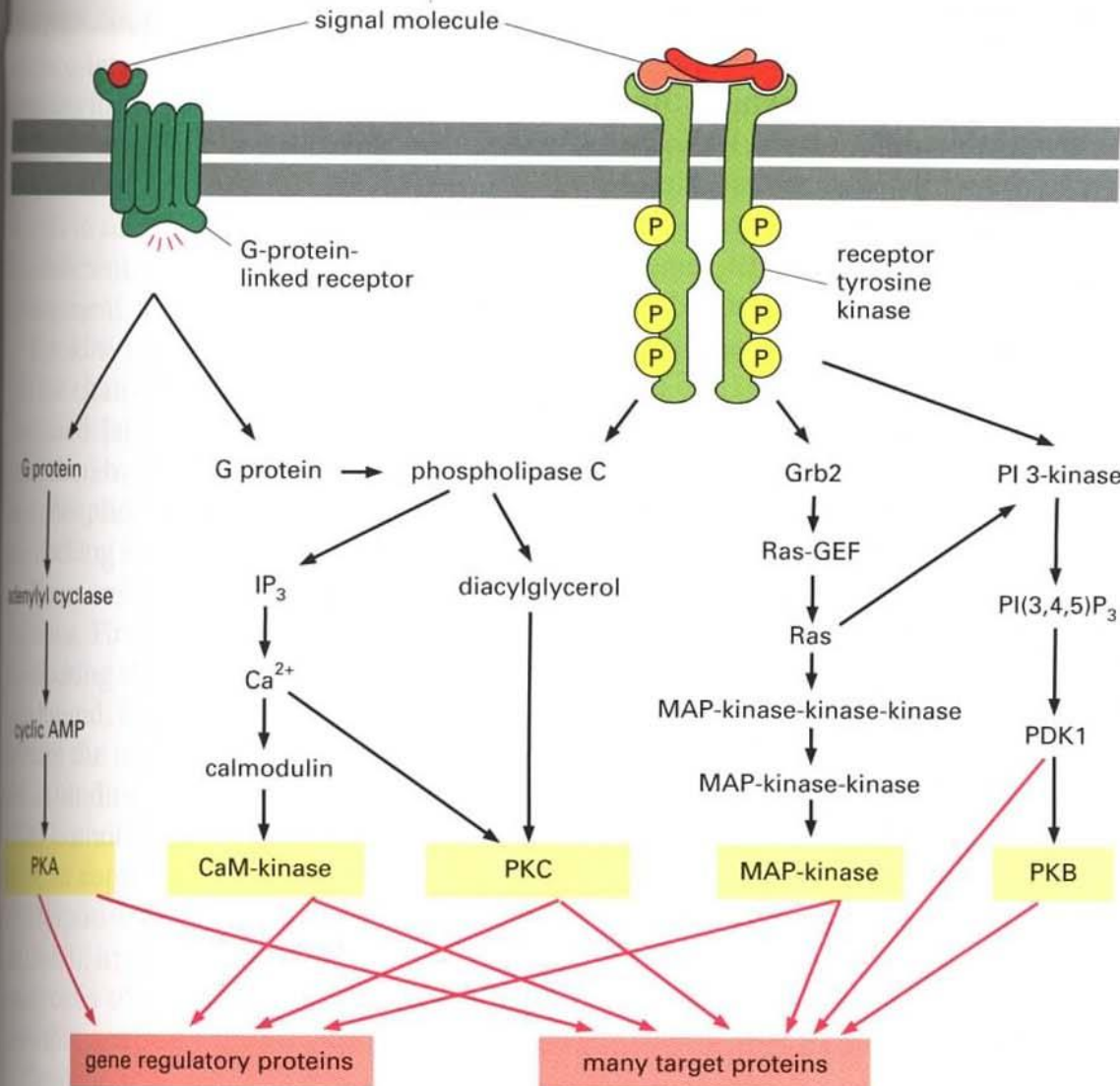


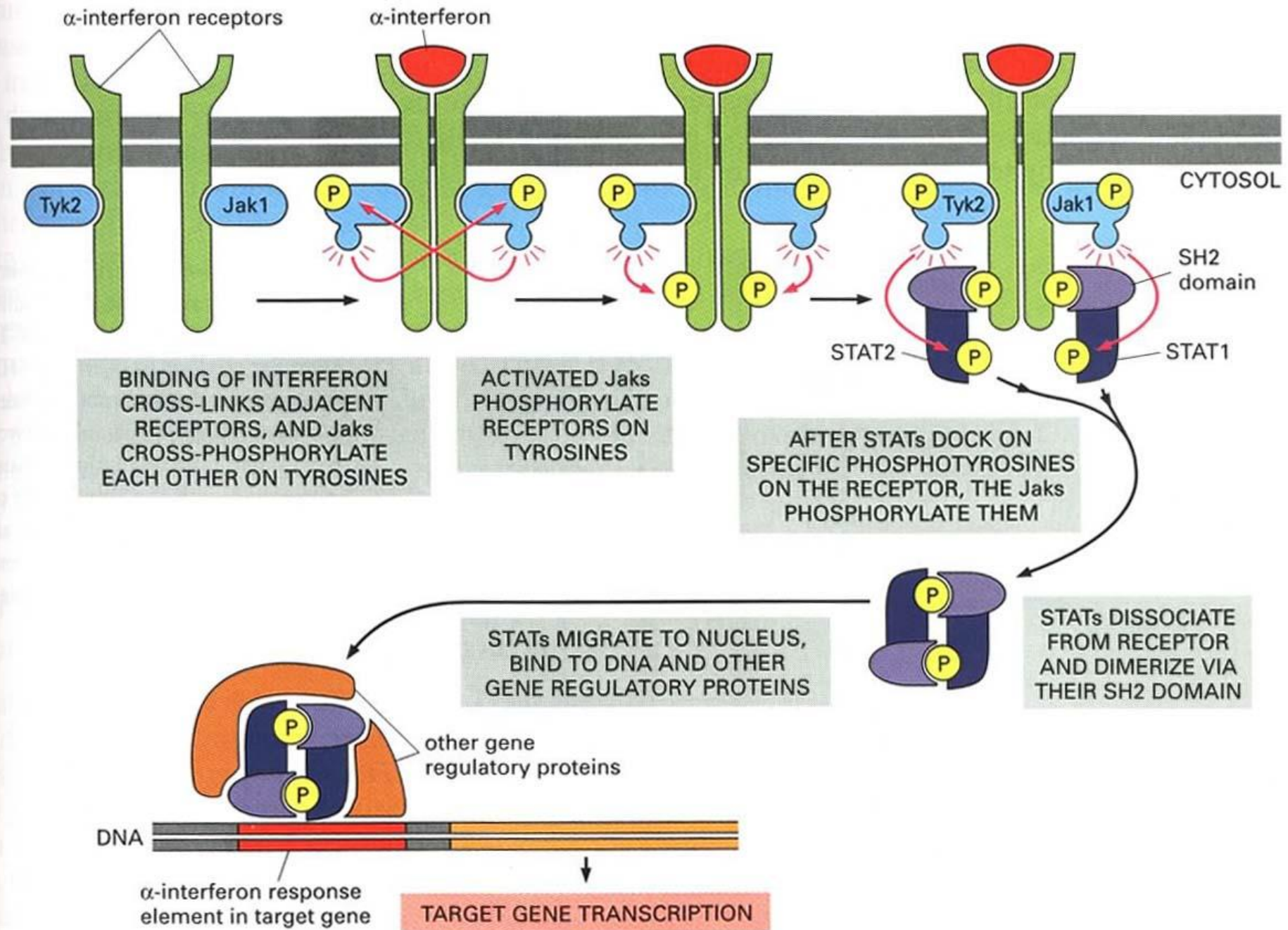
Figure 15-61 Five parallel intracellular signaling pathways activated by G-protein-linked receptors, receptor tyrosine kinases, or both. In this schematic example, the five kinases (shaded yellow) at the end of each pathway phosphorylate target proteins (shaded red), some of which are phosphorylated by more than one of the kinases. The specific phospholipase C activated by the two types of receptors is different: G-protein-linked receptors activate PLC- β , whereas receptor tyrosine kinases activate PLC- γ (not shown).

2. Рецепторы с ассоциированной тирозинкиназной активностью

□ Цитокины --рецепторы --**Jak-STAT** сигнальный путь

- Лиганды: interferons, cytokines, etc
- JAK семейство: JAK1-3, Tyk 2 (Just Another Kinase/Janus Kinase) (cytoplasmic tyrosine kinases)
- STAT семейство: STAT1-7 (Signal Transducer and Activator of Transcription)
- Jaks фосфорилируют и активируют STATs, STATs переносят их в ядро и стимулируют транскрипцию

□ STATs содержат SH2 домен и еще взаимодействуют с активированными **Receptor TK**, thus being activated independent of Jaks.



3. Рецептор серин/треонин киназы

TGF- β superfamily--receptor serine/threonine kinases--Smads Signal Pathway

- Преобразование суперсемейства фактора роста b:
- TGF-bs, активины, связующие морфогенетические белки (BMP) и т. Д.
- Суперсемейство рецепторов TGF- β :
- Протеин серин / треонинкиназа;
- Однопроходный трансмембранный рецептор;
- Тип I и II
- Лиганд сначала связывается и активирует гомодимер типа II, который рекрутирует, фосфорилирует и активирует димер рецептора типа I, образуя тетрамерный рецепторный комплекс.
- Smads

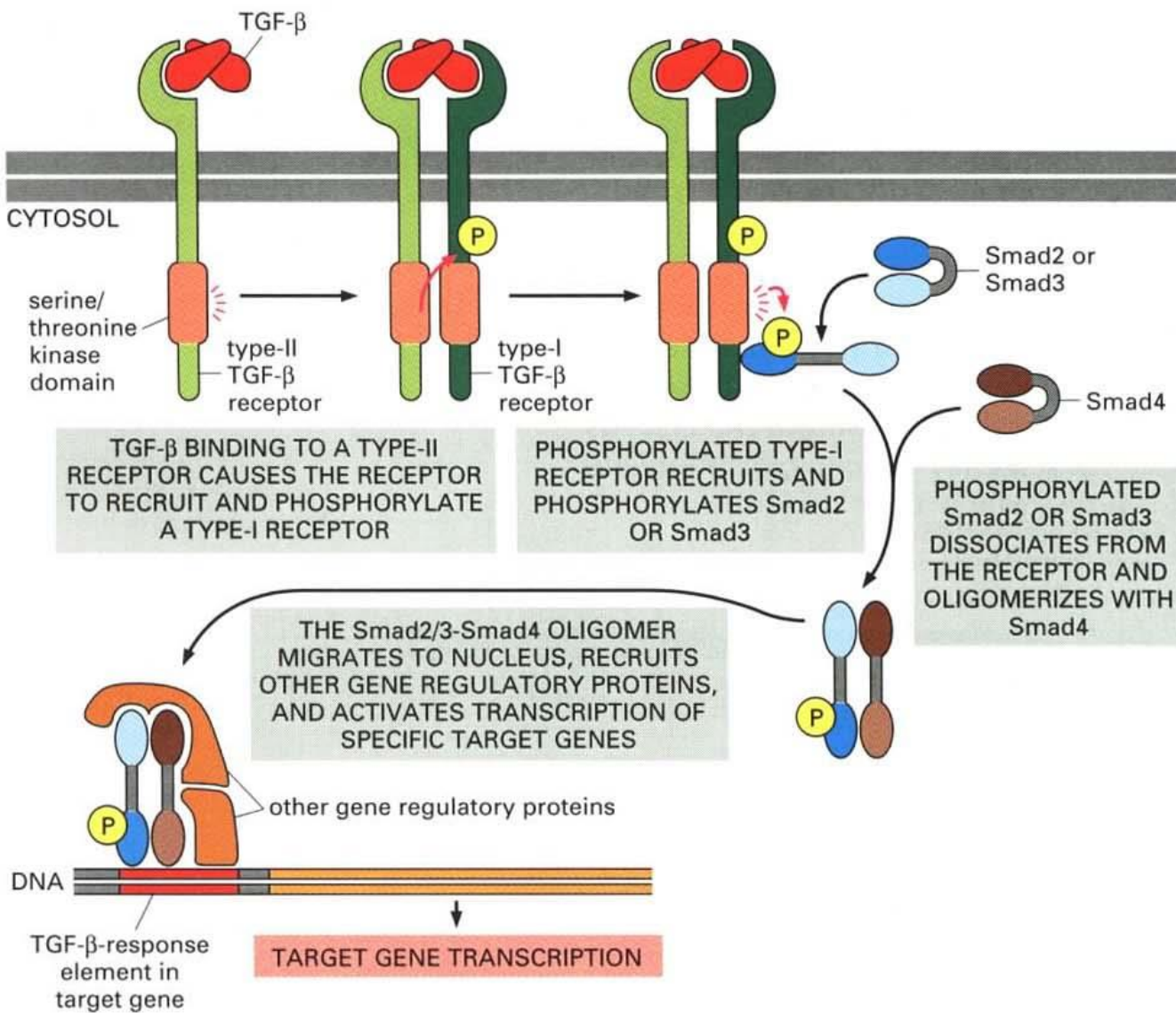
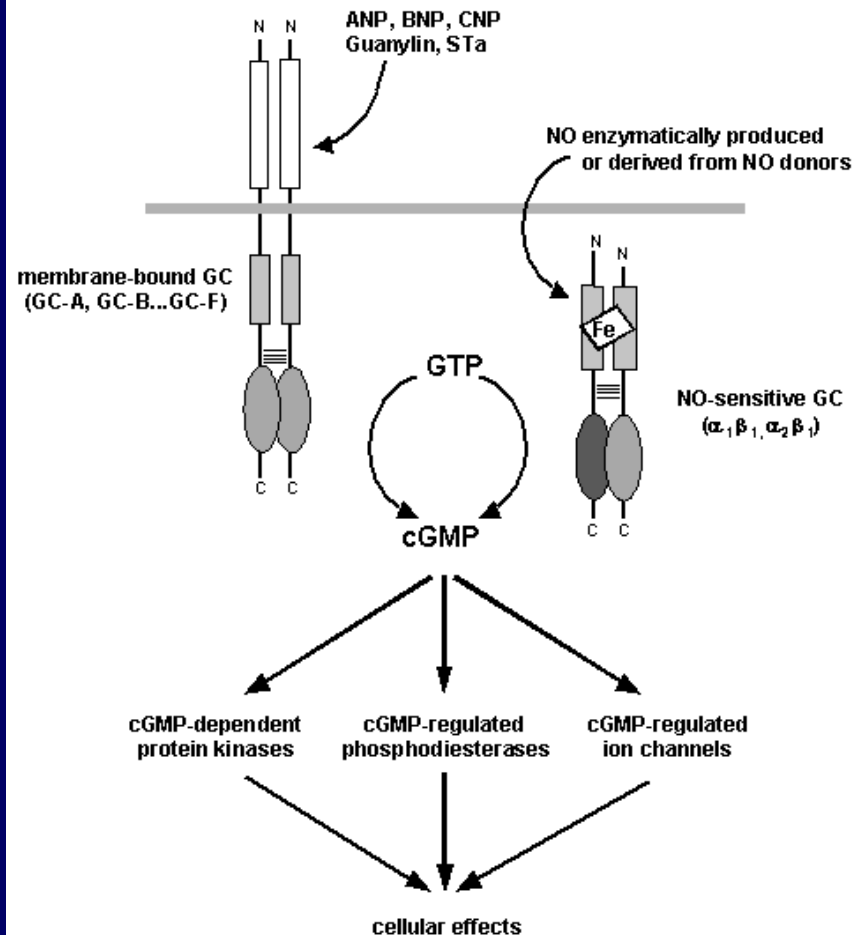
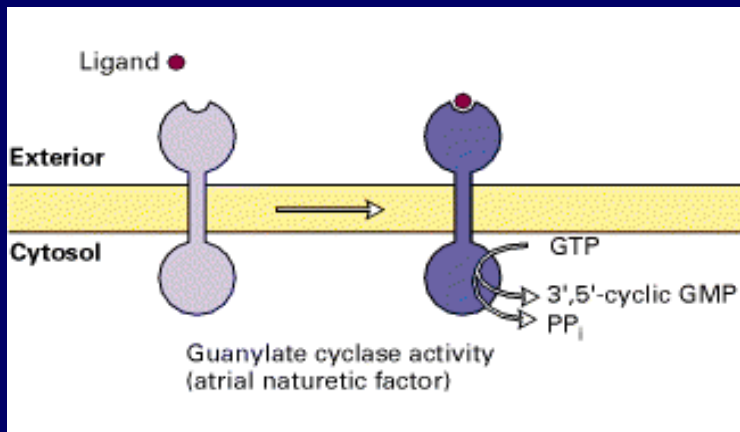


Figure 15-65 A model for the Smad-dependent signaling pathway activated by TGF- β . Note that TGF- β is a dimer and that Smads open up to expose a dimerization surface when they are phosphorylated. Several features of the pathway have been omitted for simplicity, including the following: (1) The type-I and type-II receptor proteins are both thought to be dimers. (2) The type-I receptors are normally associated with an inhibitory protein, which dissociates when the type-I receptor is phosphorylated by a type-II receptor. (3) The individual Smads are thought to be trimers. (4) An anchoring protein (called SARA, for Smad anchor for receptor activation) helps to recruit Smad2 or Smad3 to the activated type I receptor by binding to the receptor, to the Smad, and to inositol phospholipid molecules in the plasma membrane. (5) The function of certain Smads is regulated by enzymes that enhance their ubiquitylation and thereby their degradation.

4. Рецептор гуанилил циклаза

- Рецепторные гуанилилциклазы: однопроводные трансмембранные белки.
- Генерирует цГМФ в ответ на раздражители.
- ЦГМФ связывает / активирует цГМФ-зависимую серин / треониновую протеинкиназу (PKG).
- Предсердные натрийуретические пептиды (ANP) в качестве сигнальных молекул: регулируют солевой и водный баланс и расширяют кровеносные сосуды.



Extended Reading:

Majid S, Saini S, Dahiya R. Wnt signaling pathways in urological cancers: past decades and still growing. Mol Cancer. 2012;11(1):7.

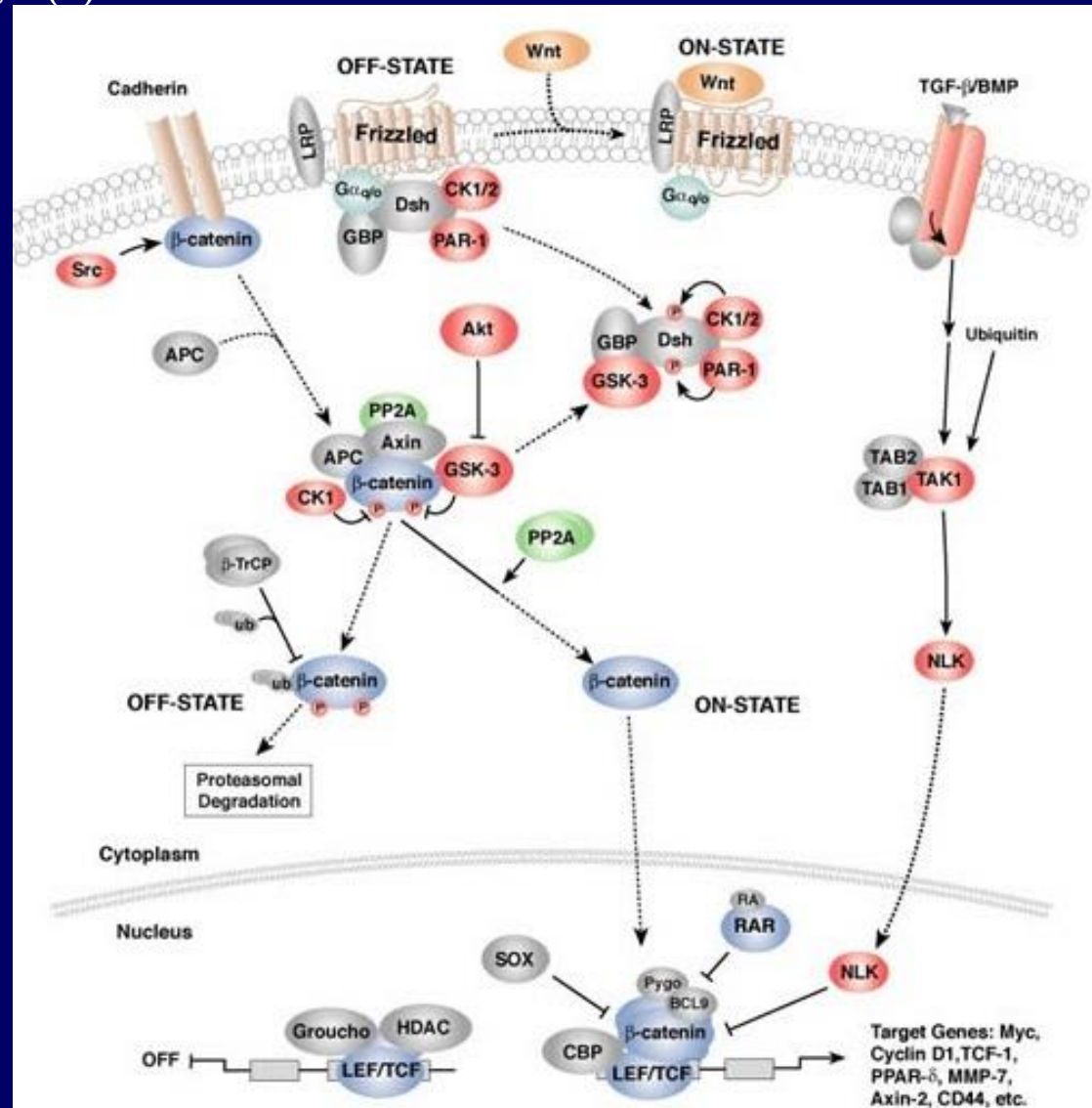
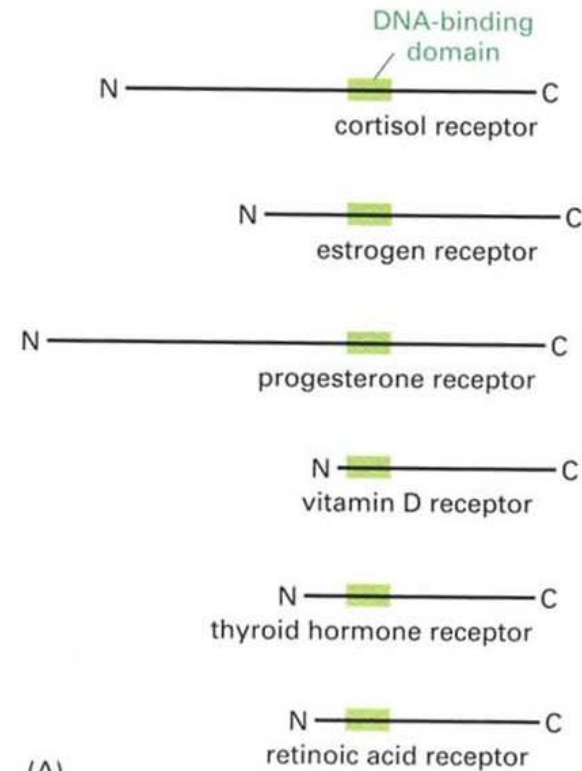
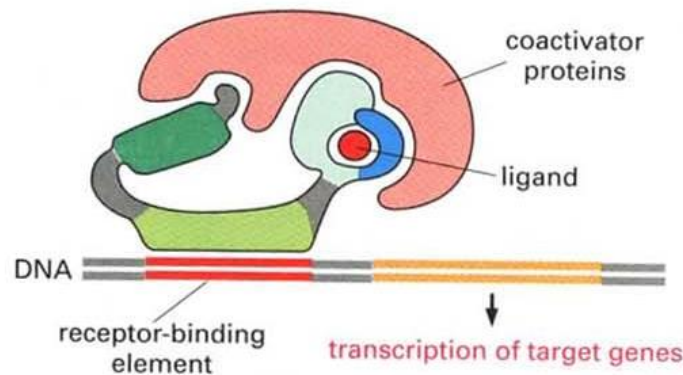
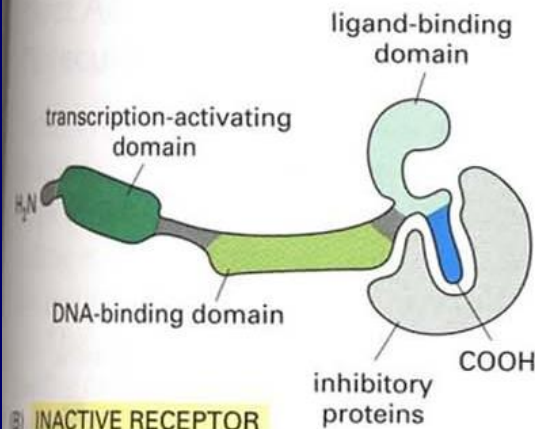


图1 Wnt/β-catenin信号通路的组成与调节

Ядерные рецепторы

- Ядерные рецепторы - это лиганд-активируемые регуляторные белки генов
 - Стероидные рецепторы
 - Ретиноидные рецепторы
 - Орфанные рецепторы
 - Другие
- Некоторые небольшие гидрофобные сигнальные молекулы, такие как стероиды, тироиды, ретиноиды и витамин D, могут диффундировать непосредственно через плазматическую мембрану для связывания с ядерными рецепторами.
 - Первичный ответ
 - Вторичный ответ

Figure 15-13 The nuclear receptor superfamily. All nuclear hormone receptors bind to DNA as either homodimers or heterodimers, but for simplicity we show them as monomers here. (A) The receptors all have a related structure. The short DNA-binding domain in each receptor is shown in green. (B) A receptor protein in its inactive state is bound to inhibitory proteins. Domain-swap experiments suggest that many of the ligand-binding, transcription-activating, and DNA-binding domains in these receptors can function as interchangeable modules. (C) The binding of ligand to the receptor causes the ligand-binding domain of the receptor to clamp shut around the ligand, the inhibitory proteins to dissociate, and coactivator proteins to bind to the receptor's transcription-activating domain, thereby increasing gene transcription. (D) The three-dimensional structure of a ligand-binding domain with (right) and without (left) ligand bound. Note that the blue α helix acts as a lid that snaps shut when the ligand (shown in red) binds, trapping the ligand in place.

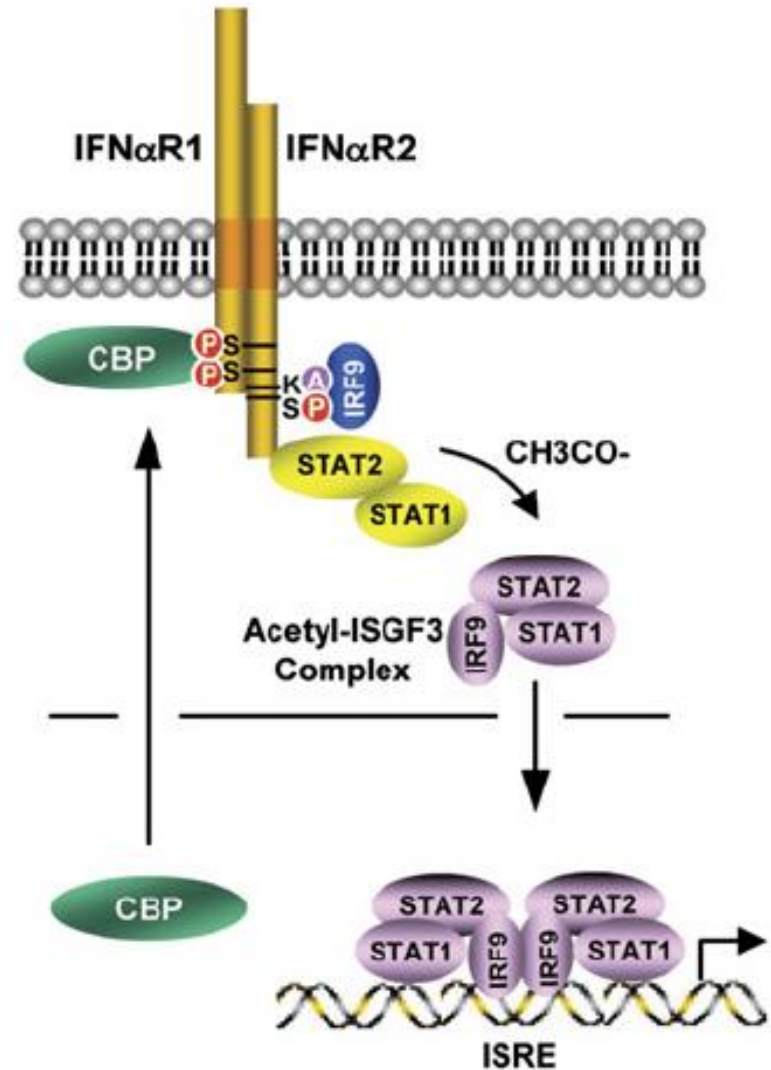


Регуляторные механизмы передачи сигнала

- Посттрансляционная модификация (ПТМ):
 - Фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, SUMO, убиквитин и т. Д.
- Белково-белковое взаимодействие и белковый комплекс:
 - Гомодимер, Гетеродимер, Полимер и т. Д.
- Белок-ДНК/РНК/липиды/малые молекулы и т. Д.
- Домены и сигнальная сеть:
 - SH2 (pTyr), SH3 (PXXP), PH и т. Д.

SUMMARY

Cytokine-activated receptors initiate intracellular signaling by recruiting protein kinases that phosphorylate the receptors on tyrosine residues, thus enabling docking of SH2 domain-bearing activating factors. Here we report that in response to type 1 interferon (IFN α), IFN α receptors recruit cytoplasmic CREB-binding protein (CBP). By binding to IFN α R2 within the region where two adjacent proline boxes bear phospho-Ser364 and phospho-Ser384, CBP acetylates IFN α R2 on Lys399, which in turn serves as the docking site for interferon regulatory factor 9 (IRF9). IRF9 interacts with the acetyl-Lys399 motif by means of its IRF homology2 (IH2) domain, leading to formation of the ISGF3 complex that includes IRF9, STAT1, and STAT2. All three components are acetylated by CBP. Remarkably, acetylation within the DNA-binding domain (DBD) of both IRF9 and STAT2 is critical for the ISGF3 complex activation and its associated antiviral gene regulation. These results have significant implications concerning the central role of acetylation in cytokine receptor signal transduction.



A model for CBP-mediated acetylation cascade in IFN α signal transduction

Extended Reading

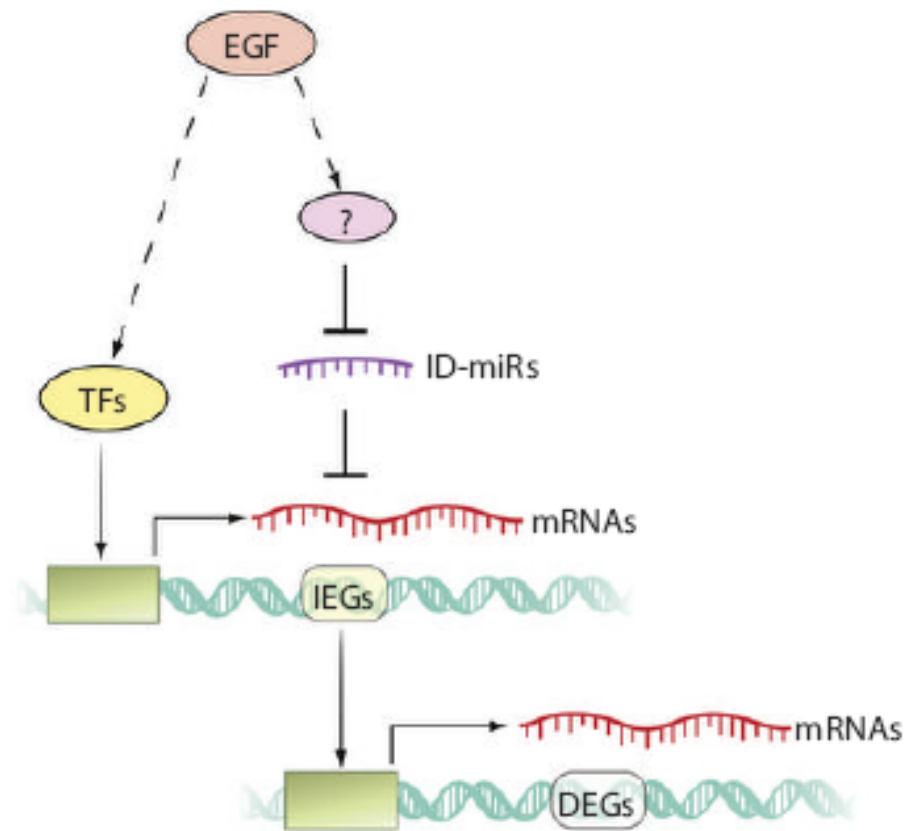


Fig. 1. Schematic representation of EGF-regulated microRNAs and transcription factors that converge on target genes. In parallel to the transcription factors (TFs) that are activated by EGF signaling and mediate transcriptional activation of corresponding immediate early genes (IEGs), immediate down-regulated microRNAs (ID-miRs) that act to repress IEG translation are down-regulated by an unknown mechanism. The protein products of the IEGs induced by EGF signaling collectively stimulate transcription of delayed early genes (DEGs) to complete the response cycle.