

Abstrakt

Signální kaskáda ERK patří mezi základní signální dráhy eukaryotických buněk, která reaguje na široké spektrum podnětů a následně se podílí na vytvoření konkrétní odpovědi. Ukazuje se, že signální kaskáda ERK indukuje rozpad architektury epitelu a indukuje morfologické změny vedoucí k zisku autonomie epiteliálních buněk. Během rozvolnění epiteliální struktury se signální kaskáda ERK účastní remodelace aktinového cytoskeletu, což má za následek ztrátu epiteliální polarity, rozvolnění mezibuněčných spojů a následně spuštění migračního programu, který umožňuje epiteliálním buňkám využít mezenchymálního způsobu migrace. Jednou z nejméně prozkoumaných aktinových struktur epiteliálních buněk je tzv. periferní aktin, kontraktilní aktinová struktura, která obemyká kolonie epiteliálních buněk. Periferní aktin se nachází na bazální straně buněk a pravděpodobně se podílí na udržení integrity epitelu. Nicméně dodnes není známo, jestli, a popřípadě jakým způsobem, se signální kaskáda ERK účastní na regulaci periferního aktinu a jestli remodelace periferního aktinu hraje roli v buněčné migraci.

V této práci ukazujeme, že signální kaskáda ERK je důležitá pro remodelaci periferního aktinu. Aktivace signální kaskády ERK vede k rozrušení této aktinové struktury a jejího nahrazení dendritickým aktinem lamellipodia a ustanovením mezenchymálního způsobu migrace. Dále jsme zjistili, že procesu přestavby periferního aktinu se preferenčně účastní proteinkináza ERK2, která využívá pro přestavbu periferního aktinu svou DBP-doménu. Proteinkináza ERK interaguje svou DBP-doménou se substrátovým aminokyselinovým motivem Phe-Xxx-Phe. To nám umožnilo identifikovat pravděpodobné efektorové proteiny, které jsou nutné pro přestavbu periferního aktinu.

Klíčová slova: ERK, CD-doména, DBP-doména, aktin, calpain, Rho-GTPázy