

Arrestiny a jejich role v regulaci buněčných procesů

Fořtová M.^{1,2}, Průša R.¹, Zima T.³

¹Ústav klinické biochemie a patobiochemie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

³Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Arrestiny jsou významné intracelulární proteiny regulující G-protein-spřaženou receptorovou (GPCR) signalizaci. Tvoří komplexy s většinou GPCRs (po jejich aktivaci navázáním agonisty a fosforylaci) a hrají klíčovou roli v procesech receptorové homologní desenzitizace, sekvence a downregulace, které vedou k terminaci aktivace G-proteinů. V lidském organismu je zastoupeno deset typů arrestinů náležících do dvou skupin: mezi zrakové/beta arrestiny a alfa arrestiny. Nedávno bylo zjištěno, že skupina zrakových/beta arrestinů (která je tvořena čtyřmi členy: rod arrestinem, β -arrestinem 1, β -arrestinem 2 a cone arrestinem) je odvozena od nově objevených alfa arrestinů. Označení „alfa“ je velmi výstižné, tato skupina arrestinů je fylogeneticky starší a název je komplementární k názvu skupiny beta. Rod a cone arrestiny se nacházejí v buňkách sítnice, kde regulují funkci fotoreceptorů. β -arrestiny jsou ubikvitně vyjádřeny, jejich nejvyšší koncentrace byly zjištěny v mozku a ve slezině. Kromě tradiční role v desenzitizaci (a následujících procesech) podporují β -arrestiny též tvorbu signalizačních komplexů s tyrozinkinázou Src a s mitogenem-aktivovanými proteinkinázami, které umožňují G-protein-spřaženým receptorům signalizovat nezávisle na G-proteinech. V těchto kaskádách slouží jako „scaffolding“ a adaptorové proteiny a regulují buněčné procesy jako např. chemotaxi, apoptózu a metastázování. β -arrestiny se tak stávají lákavým terapeutickým cílem pro léčbu některých nádorových onemocnění (např. karcinomu prsu, plic, kolorekta), alergického astmatu, hypertenze a dalších nemocí.

Klíčová slova: arrestin, receptor spřažený s aktivací G-proteinů, tyrozinkináza, mitogenem-aktivovaná proteinkináza, apoptóza.

SUMMARY

Fořtová M., Průša R., Zima T.: Arrestins and their roles in regulation of cellular processes

Arrestins are important intracellular proteins, multifunctional regulators of G-protein-coupled receptor (GPCR) signaling. They form complexes with most GPCRs (following agonist binding and phosphorylation of receptors) and play a central role in the processes of homologous desensitization, sequestration and downregulation of receptors, which lead to termination of G-protein activation. Humans have ten arrestin subtypes pertaining to two subfamilies, visual/beta arrestins and alpha arrestins. Visual/beta subfamily (which contains four members: rod arrestin, β -arrestin 1, β -arrestin 2 and cone arrestin) was branched from new finding alpha arrestins relatively recently. “Alpha” fits because this subfamily is ancient/ancestral, and it complements the name of the beta class. The rod and the cone arrestins are expressed in the retina, where they regulate photoreceptor function. The β -arrestins are ubiquitously expressed proteins whose highest levels of expression are in the brain and spleen. Besides their role in desensitization (and following processes), β -arrestins promote the formation of signaling complexes with tyrosine kinase Src and mitogen-activated protein kinase cascades allowing G-protein-coupled receptors to signal independently from G-protein. They serve as scaffold and adaptor proteins in these cascades and regulate cellular processes such as chemotaxis, apoptosis, and metastasis. Thus, novel therapies focused on these proteins may prove useful in the treatment of some cancer disorders (for example breast, lung, and colorectal carcinomas), allergic asthma, hypertension, etc.

Key words: arrestin, G-protein-coupled receptor, tyrosin kinase, mitogen-activated protein kinase, apoptosis.