

PROVOĐENJE SIGNALA

BORIS MILDNER

Tri primjera prijenosa signala

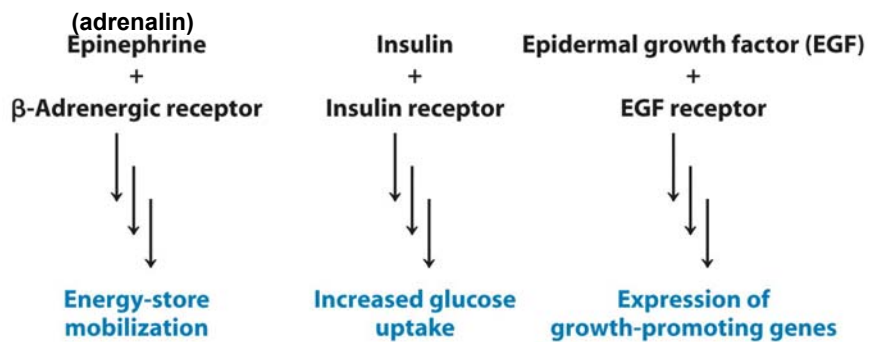


Figure 14-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Vežanjem signalne molekule za specifičan receptor započinju važni fiziološki procesi u stanicima.

Osnovni princip prijenosa (provođenja) signala

Vanjski signal najčešće reagira s receptorom na površini stanice. Informacija da se ligand vezao za receptor prevodi se u drugi kemijski oblik, a informacija prenesena kemijskim spojevima, prevodi se u fiziološki odgovor (**transdukcija signala**). Prije nego što dođe do transdukcije signala u fiziološki odgovor, signal se u većini slučajeva amplificira (pojačava). Svaki korak procesa signalizacije reguliran je povratnom spregom.

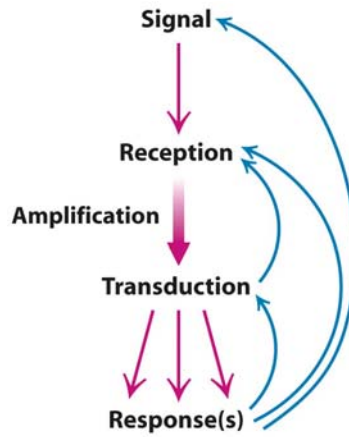
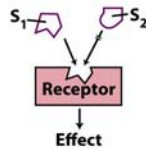


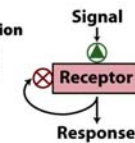
Figure 14-2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Osnovne karakteristike sustava za provođenje signala

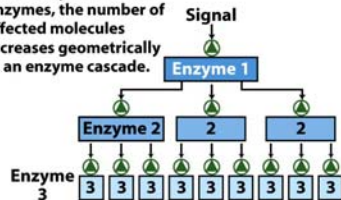
(a) Specificity
Signal molecule fits binding site on its complementary receptor; other signals do not fit.



(c) Desensitization/Adaptation
Receptor activation triggers a feedback circuit that shuts off the receptor or removes it from the cell surface.



(b) Amplification
When enzymes activate enzymes, the number of affected molecules increases geometrically in an enzyme cascade.



(d) Integration
When two signals have opposite effects on a metabolic characteristic such as the concentration of a second messenger X, or the membrane potential V_m , the regulatory outcome results from the integrated input from both receptors.

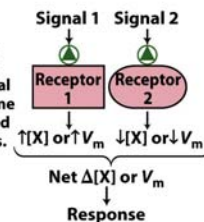


Figure 12-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Šest osnovnih tipova provođenja signala

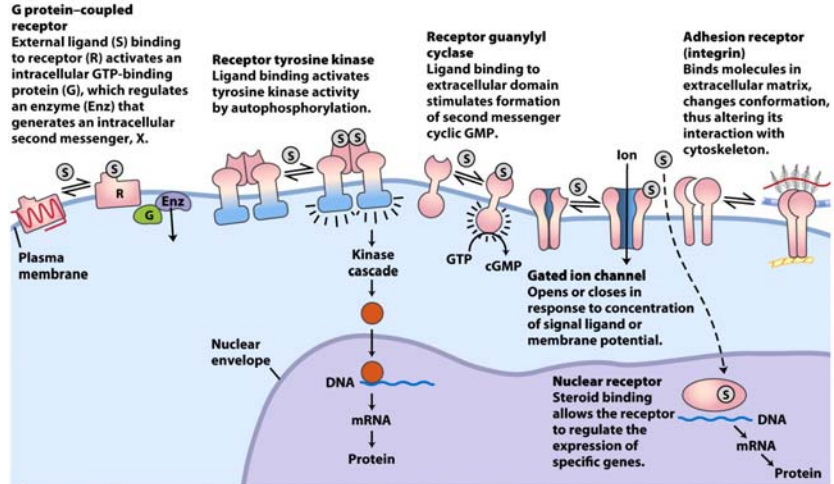


Figure 12-2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Uobičajeni **sekundarni glasnici GPCR (GPCR = G protein coupled receptors)**. Sekundarni glasnici su molekule čija se koncentracija mijenja kao odgovor na vanjski signal. Promjena koncentracije sekundarnih glasnika provodi se kao **signal**.

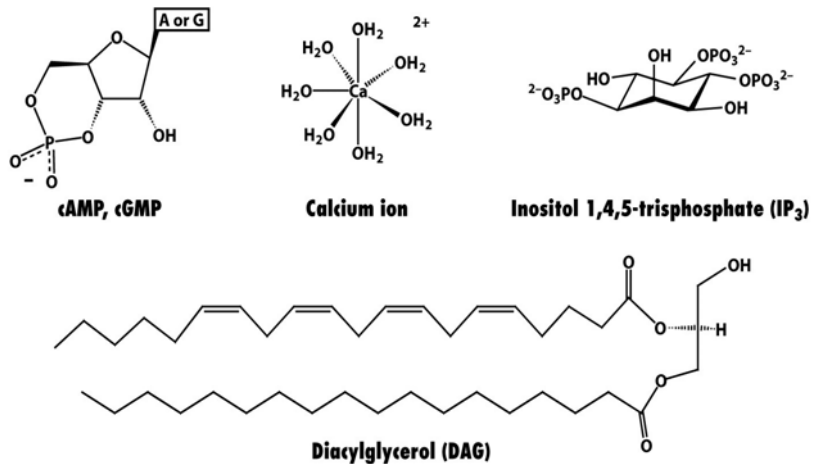
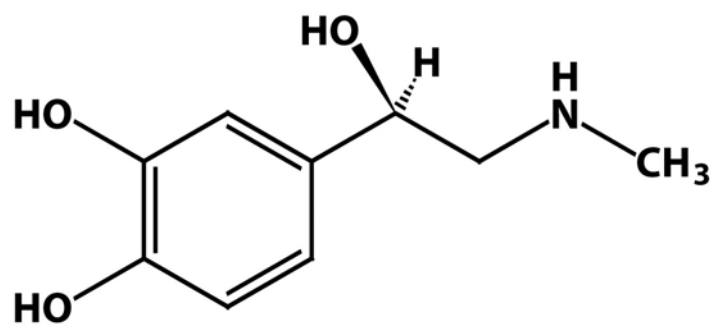


Figure 14-3
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Primjeri nekih bioloških funkcija koje se odvijaju posredstvom 7TM (trans-membranskih) G proteinskih receptora (GPCR = "G protein coupled receptors")

- Djelovanje hormona
- Sekrecija hormona
- Prijenos živčanih signala
- Kemotaksija
- Egzocitoza
- Kontrola krvnog tlaka
- Embriogeneza
- Rast i diferencijacija stanica
- Razvoj organizma
- Njuh
- Okus
- Vid
- Virusne infekcije

Fiziološki ligand β -adrenergičkog receptora (7TM G-protein receptor)



Adrenalin (eng. Epinephrine)

Unnumbered figure pg 384
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Shema strukture 7TM receptora (receptori G-proteina)

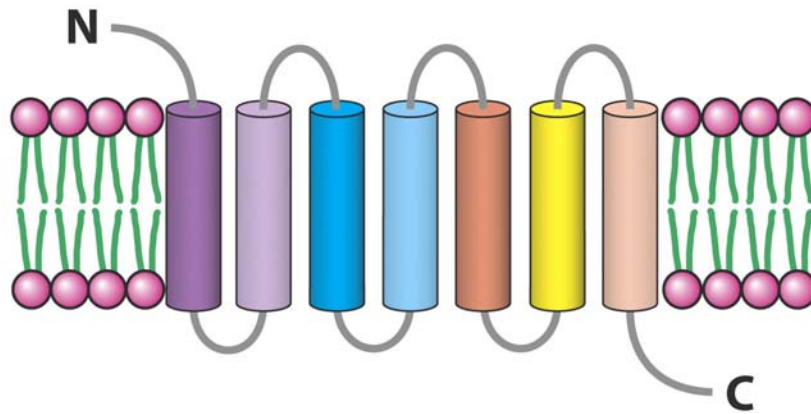


Figure 14-4a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Trodimenziionalna struktura bakterijskog rodopsina

Rodopsin je bio prva molekula čija trodimenziionalna struktura je određena, pa služi kao prototip za ostale 7TM proteine.

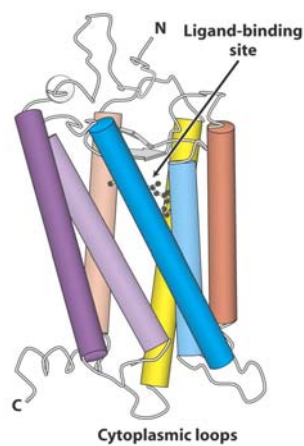


Figure 14-4b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Aktivacija protein kinaze A posredstvom G-proteina

Vezivanjem hormona za 7TM receptor započinje provođenje signala pomoću G-proteina i cAMP kako bi se aktivirala protein kinaza A.

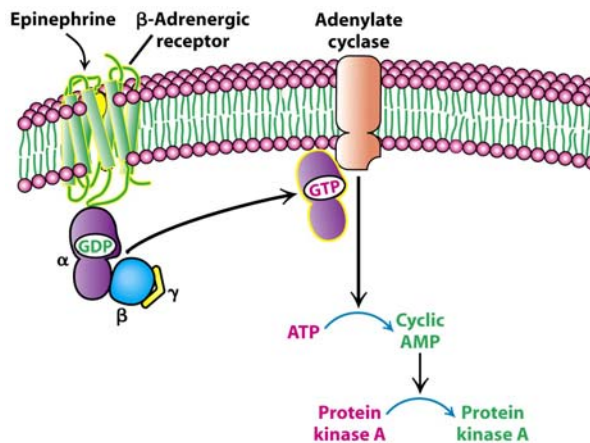


Figure 14-5
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Shematski prikaz heterotrimernog inaktivnog oblika G-proteina

G-proteini – proteini koji vežu gvanilne nukleotide.

G_{α} -član je porodice P-petlje NTPaza, i P-petlja sudjeluje u vezanju nukleotida. G_{α} podjedinica je GTPaza.

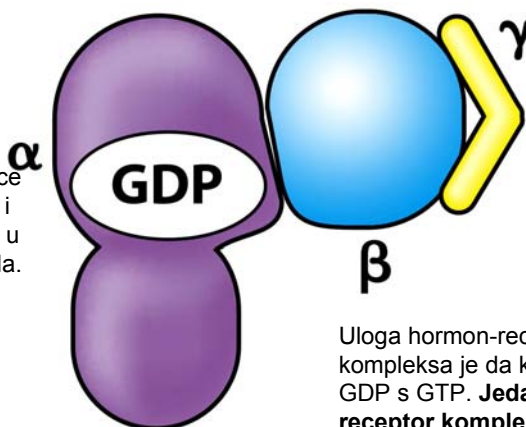
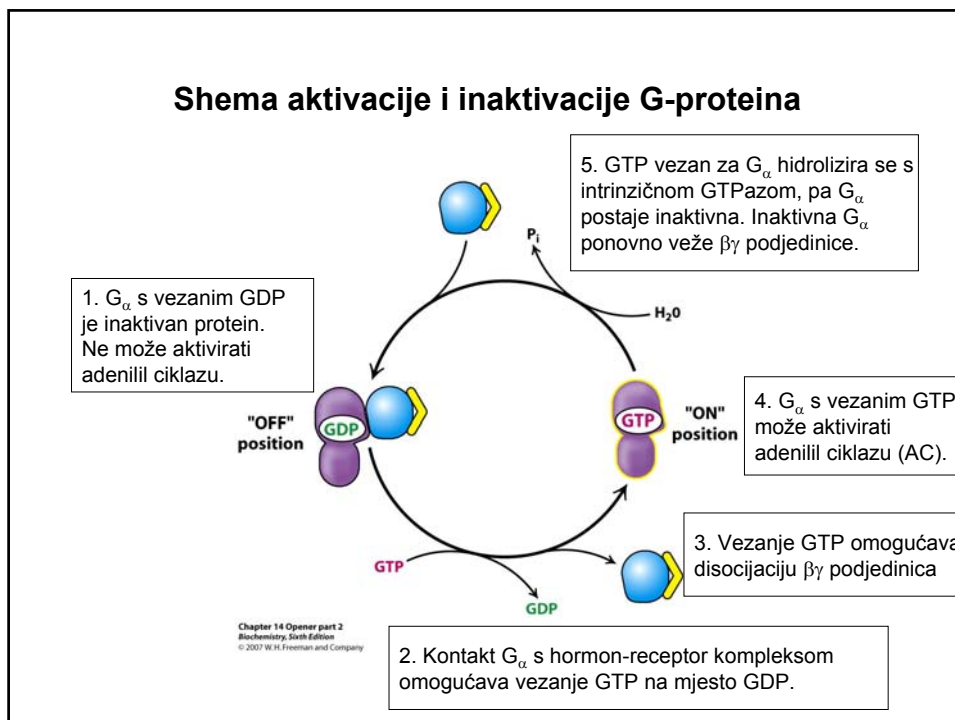


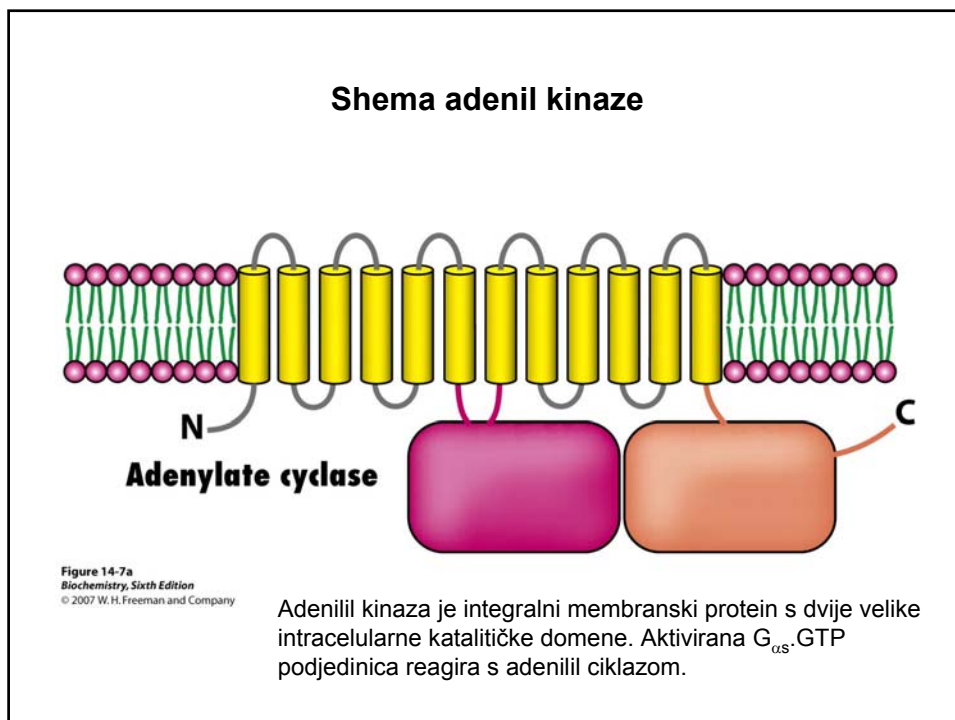
Figure 14-6b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Uloga hormon-receptor kompleksa je da katalizira izmjenu GDP s GTP. **Jedan hormon-receptor kompleks može katalizirati izmjenu nukleotida, $GDP \rightarrow GTP$ u mnogim G-protein heterotrimerima.**

Shema aktivacije i inaktivacije G-proteina



Shema adenil kinaze



Struktura G_{α} podjedinice s vezanim GTP u kontaktu s katalitičkom domenom adenilil ciklaze (prikazan je samo fragment katalitičke podjedinice acenilil ciklaze)

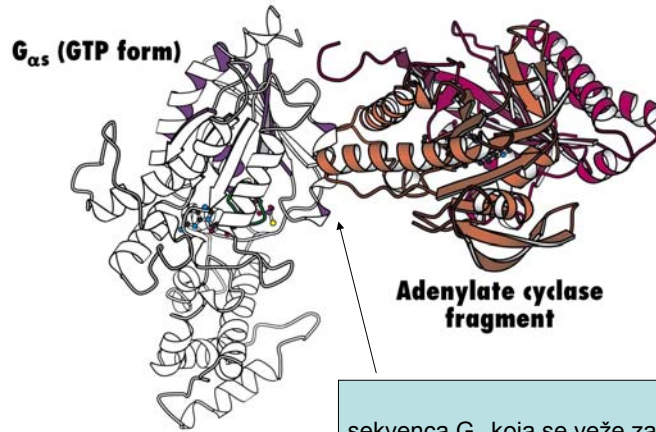


Figure 14-7b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

sekvenca G_{α} koja se veže za $\beta\gamma$ dimer sada je vezana za AC (adenilil ciklazu)

Sinteza i razgradnja cAMP

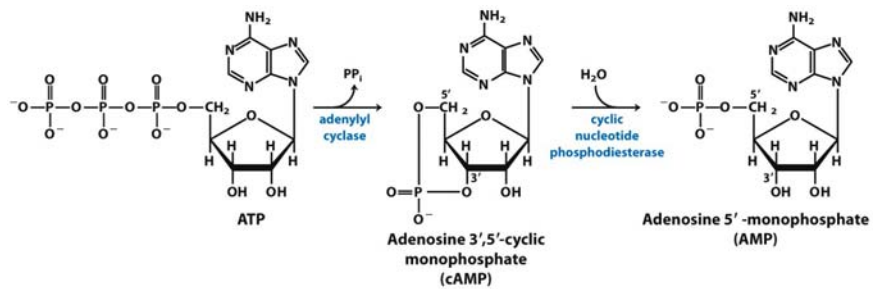


Figure 12-4b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Koncentracija cAMP u stanici je jako kontrolirana. cAMP razgrađuje cAMP fosfodiesteraza, a adenilil ciklaza sintetizira cAMP iz ATP.

Aktivacija cAMP ovisne protein kinaze (PKA)

1. Kada je koncentracija cAMP niska, dvije identične regulacijske podjedinice (R, crveno) povezane su s dvije identične katalitičke podjedinice (C, plavo). U R_2C_2 kompleksu inhibitorna sekvenca R podjedinice nalazi se u supstrat vezujućoj domeni C podjedinice, što onemogućava vezivanje supstrata, pa je enzim inaktivan. NH_2 -krajevi R podjedinica međusobno čine konformaciju koja omogućava stvaranje R_2 dimera i time mjesto vezivanja proteina za sidrenje A kinaze (A kinase anchoring protein = AKAP) ozačen zeleno.

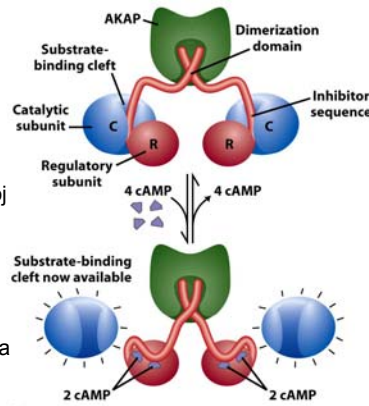


Figure 12-6a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

2. Kada se cAMP koncentracija poveća, kao odgovor na hormonski signal, svaka R jedinica veže dvije molekule cAMP što dovodi do značajne promjene konformacija R proteina te dolazi do "izvlačenja" inhibitornih sekvenca iz supstratnih domena katalitičkih podjedinica, pa C-podjedinice postaju katalitički aktivne te mogu brzo fosforilirati druge proteine.

Enzimi i proteini koje fosforilira cAMP ovisna protein kinaza A

Enzyme/protein	Sequence phosphorylated*	Pathway/process regulated
Glycogen synthase	RA S CTSSS	Glycogen synthesis
Phosphorylase b kinase		
α subunit	VEFRRL S I	Glycogen breakdown
β subunit	RTKR S GSV	
Pyruvate kinase (rat liver)	GVLRRAS V AZL	Glycolysis
Pyruvate dehydrogenase complex (type L)	GYLRRAS V	Pyruvate to acetyl-CoA
Hormone-sensitive lipase	PMRR S V	Triacylglycerol mobilization and fatty acid oxidation
Phosphofructokinase-2/fructose 2,6-bisphosphatase	LQRRRG S SIPQ	Glycolysis/gluconeogenesis
Tyrosine hydroxylase	FIGRRQ S L	Synthesis of L-dopa, dopamine, norepinephrine, and epinephrine
Histone H1	AKRKA S GPPVS	DNA condensation
Histone H2B	KKAKAS R KESYSVYVYK	DNA condensation
Cardiac phospholamban (cardiac pump regulator)	AIRRA S T	Intracellular $[Ca^{2+}]$
Protein phosphatase-1 inhibitor-1	IRRRR S PTP	Protein dephosphorylation
PKA consensus sequence†	xR[R]x[S]B	Many

*The phosphorylated S or T residue is shown in red. All residues are given as their one-letter abbreviations (see Table 3-1).

†x is any amino acid; B is any hydrophobic amino acid. See Box 3-3 for conventions used in displaying consensus sequences.

Table 12-2

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Signalni put adrenalina

Vezivanjem adrenalina za β -adrenergički receptor započinje provođenje signala.

- Procesi u svakom koraku označeni su na lijevoj strani sheme crnim slovima.

- Mjesta gdje je moguće amplificirati signale označena su zelenim slovima s desne strane sheme.

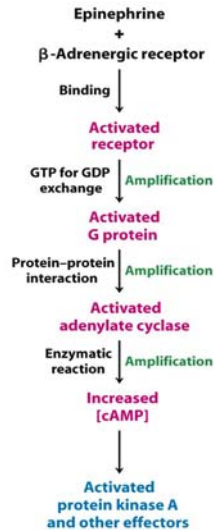


Figure 14-8
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Načini zaustavljanja signalizacije

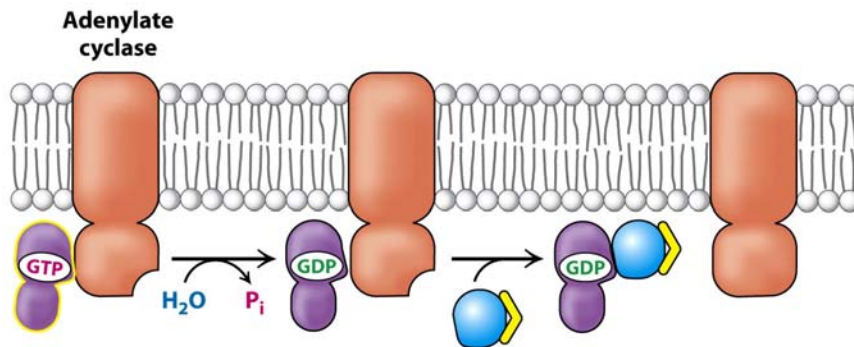
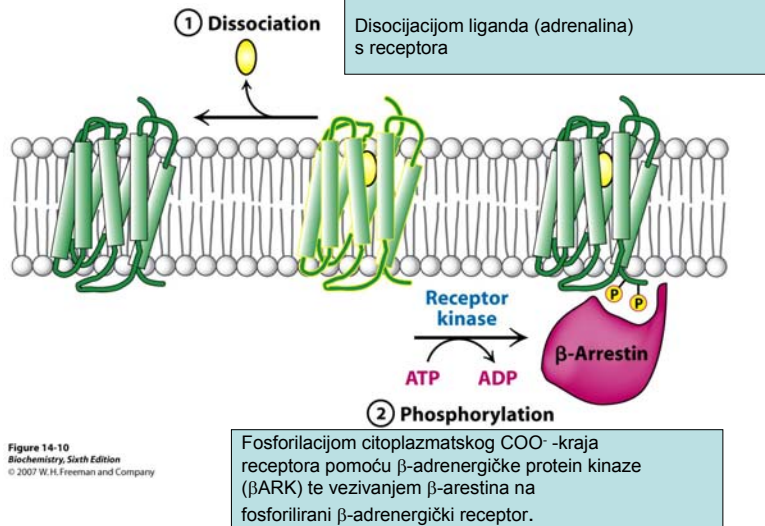


Figure 14-9
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Hidrolizom vezanog GTP pomoću intrinzične GTPaze G_{α} podjedinice G-proteina dolazi do ponovnog stvaranja trimernog $\alpha\beta\gamma$ kompleksa, pa time i do inaktivacije adenilat ciklaze.

Načini zaustavljanja signalizacije (2)



Prijenos i provođenje signala za kratkotrajno pobuđivanje stanice Različiti G proteini se aktiviraju s različitim GPCR

TABLE 15-1 Major Classes of Mammalian Trimeric G Proteins and Their Effectors*			
G _α CLASS	ASSOCIATED EFFECTOR	2ND MESSENGER	RECEPTOR EXAMPLES
G _{αs}	Adenylyl cyclase	cAMP (increased)	β-Adrenergic (epinephrine) receptor; receptors for glucagon, serotonin, vasopressin
G _{αi}	Adenylyl cyclase K ⁺ channel (G _{βγ} activates effector)	cAMP (decreased) Change in membrane potential	α ₂ -Adrenergic receptor Muscarinic acetylcholine receptor
G _{αolf}	Adenylyl cyclase	cAMP (increased)	Odorant receptors in nose
G _{αq}	Phospholipase C	IP ₃ , DAG (increased)	α ₁ -Adrenergic receptor
G _{αo}	Phospholipase C	IP ₃ , DAG (increased)	Acetylcholine receptor in endothelial cells
G _{αt}	cGMP phosphodiesterase	cGMP (decreased)	Rhodopsin (light receptor) in rod cells

*A given G_α subclass may be associated with more than one effector protein. To date, only one major G_α has been identified, but multiple G_{αs} and G_{αi} proteins have been described. Effector proteins commonly are regulated by G_{βγ} but in some cases by G_{βγ} or the combined action of G_α and G_{βγ}.
IP₃ = inositol 1,4,5-trisphosphate; DAG = 1,2-diacylglycerol.
SOURCES: See L. Birnbaumer, 1992, *Cell* 71:1069; Z. Farfel et al., 1999, *New Eng. J. Med.* 340:1012; and K. Pierce et al., 2002, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 3:639.

Table 15-1
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Neki 7TM proteini aktiviraju se diacilglicerolom (DAG), inozitol-trifosfatom i Ca²⁺

Signali koje provode IP₃, DAG i Ca²⁺

Acetylcholine [muscarinic M ₁]	Gastrin-releasing peptide	Oxytocin
α ₁ -Adrenergic agonists	Glutamate	Platelet-derived growth factor (PDGF)
Angiogenin	Gonadotropin-releasing hormone (GRH)	Serotonin [5-HT-1c]
Angiotensin II	Histamine [H ₁]	Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
ATP [P _{2α} , P _{2γ}]	Light (<i>Drosophila</i>)	Vasopressin
Auxin		

Note: Receptor subtypes are in square brackets; see footnote to Table 12-3.

Table 12-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Neki 7TM receptori aktiviraju fosfoinozidnu kaskadu. Intracelularni glasnici koji se pojavljuju u ovoj kaskadi potječu od cijepanja fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfata (PIP₂) koji se nalazi na citoplazmatskoj strani membrane. Primjer gdje dolazi do stvaranja PIP₂ je interakcija angiotenzina II s angiotenzin II receptorom. Hormon receptor kompleks aktivira G_{αq} te započinje prijenos signala.

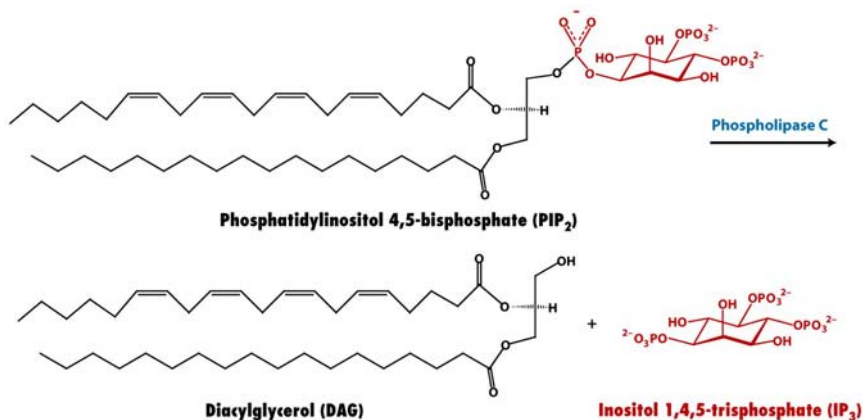


Figure 14-11
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Shema prijenosa signala IP₃, Ca²⁺ i DAG

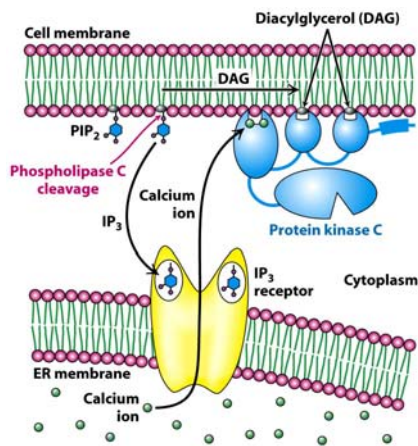


Figure 14-12
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

7TM receptori koji imaju G_{αq} ili G_{αo} mogu aktivirati fosfolipazu C koja hidrolizira PIP₂ u IP₃ i diacilglicerol. IP₃ može aktivirati Ca²⁺ kanal koji je u membrani endoplazmatskog retikula i time se u citoplazmi povećava koncentracija Ca²⁺. Diacilglicerol može aktivirati protein kinazu C, koja kada je aktivna fosforilira različite stanične proteine i time inducira raznovrsne stanične odgovore.

Ca²⁺ ione moguće je koordinirati sa šest ili osam kisikovih atoma, pa to omogućava da se veže na različite segmente proteina te da inducira značajne konformacijske promjene u proteinima.

Jedan primjer gdje je kalcijev ion koordiniran sa šest molekula kisikovih atoma koji potječu od karbonilnih skupina proteina, te s gornje strane s jednim kisikovim atomom koji potječe od molekule vode.

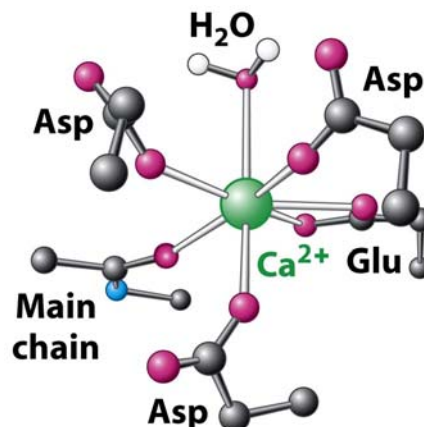


Figure 14-13
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

“EF šaka” nastaje iz slijeda sekvencija uzvojnica-petlja-uzvojnica (helix-loop-helix). Ime je dobila prema dvije ključne uzvojnice E i F u parvalbuminu koje su u sličnim položajima kao što su to palac i kažiprst desne ruke. EF šaka je mjesto vezivanja Ca^{2+} iona u mnogim proteinima koji su osjetljivi na promjene koncentracije kalcija.

U ovom prikazu E uzvojnica je obojena žuto, F uzvojnica je obojena plavom bojom, a kalcijev ion zelenom bojom.

Važno je primijetiti da je kalcijev ion vezan u petlji koja povezuje dvije međusobno gotovo okomite uzvojnice.

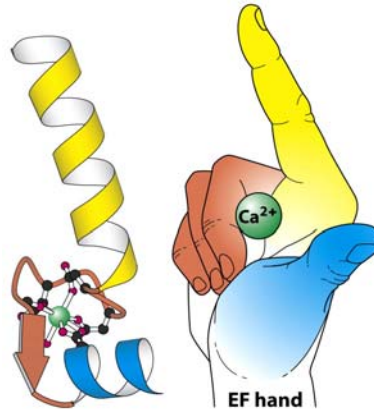
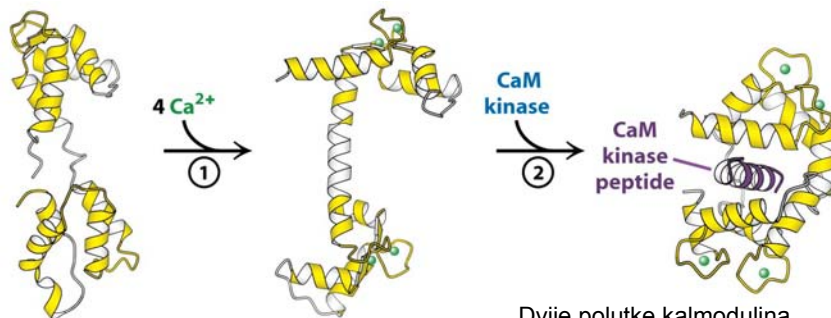


Figure 14-15
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Kalmodulin (CaM) je 17 kd protein s četiri mjesta vezivanja za Ca^{2+} . CaM je član porodice “EF šaka” proteina. CaM se aktivira vezanjem Ca^{2+} . Vezanje Ca^{2+} na CaM se dešava kada je koncentracija Ca^{2+} u citoplazmi veća od 500 nmol dm^{-3} .

Struktura kalmodulina na koji nisu vezani Ca^{2+} ioni.



Calmodulin (apo)

Figure 14-16b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Vezanjem Ca^{2+} iona dolazi do promjene konformacije. Ca^{2+} ioni označeni su zelenom bojom.

Dvije polutke kalmodulina uklješte α uzvojnica. Vezivanje uzvojnice omogućuju hidrofobne i ionske interakcije. Kad se kalmodulin na ovaj način veže za CaM kinazu I, kinaza poprima aktivnu konformaciju.

Proteini koji su regulirani Ca²⁺ i kalmodulinom

Adenylyl cyclase (brain)
Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinases (CaM kinases I to IV)
Ca ²⁺ -dependent Na ⁺ channel (<i>Paramecium</i>)
Ca ²⁺ -release channel of sarcoplasmic reticulum
Calcineurin (phosphoprotein phosphatase 2B)
cAMP phosphodiesterase
cAMP-gated olfactory channel
cGMP-gated Na ⁺ , Ca ²⁺ channels (rod and cone cells)
Glutamate decarboxylase
Myosin light chain kinases
NAD ⁺ kinase
Nitric oxide synthase
Phosphoinositide 3-kinase
Plasma membrane Ca ²⁺ ATPase (Ca ²⁺ pump)
RNA helicase (p68)

Table 12-5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Receptorske tirozin kinaze

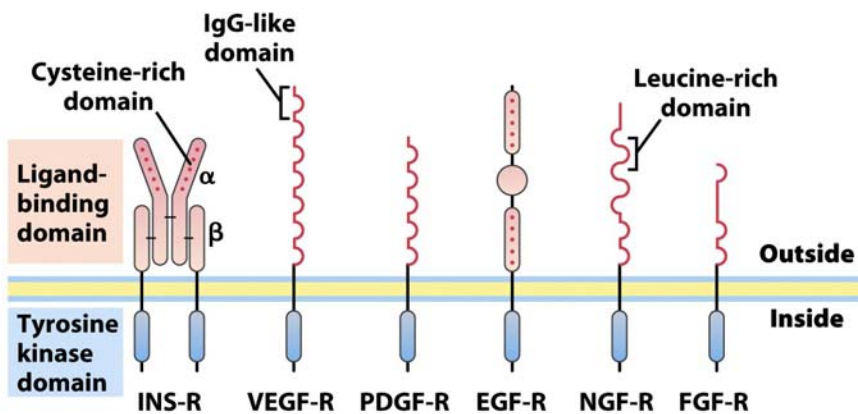


Figure 12-17
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Struktura inzulina

Inzulin je izgrađen od dva lanca, A i B koji su međusobno povezani s dvije disulfidne veze (interchain linkage). A lanac (plavi) ima i disulfidnu vezu unutar lanca (intra chain linkage)

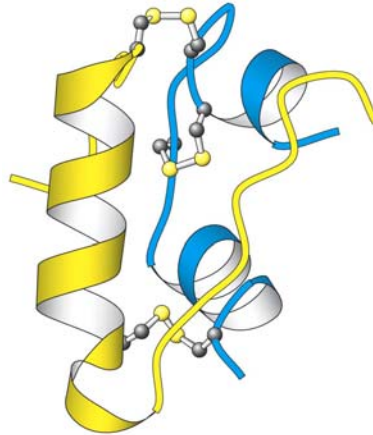


Figure 14-17
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Shematski prikaz inzulinskog receptora

Receptor se sastoji od dvije podjedinice α i β koje su međusobno povezane disulfidnom vezom. Dvije α podjedinice koje se nalaze izvan stanice spajaju se kako bi omogućile vezivanje inzulina. Najveći dio β podjedinica nalazi se u citoplazmi. Svaka β podjedinica ima protein kinaznu domenu, tj. tirozin kinazu.

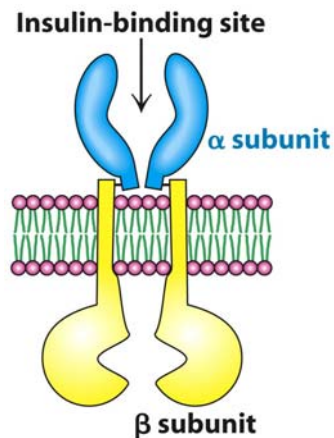
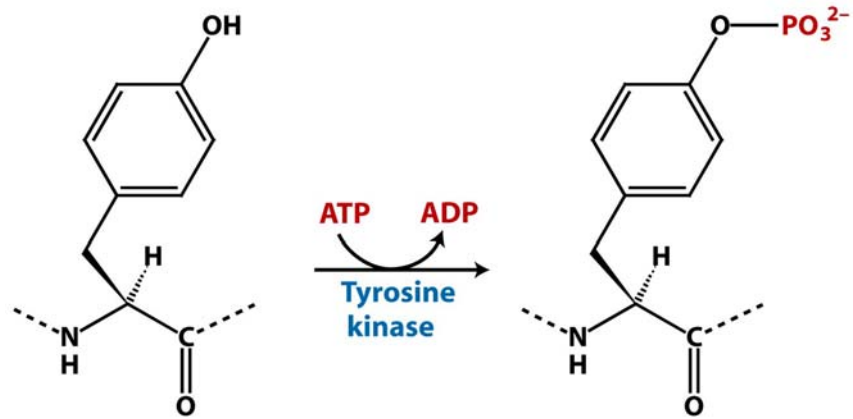


Figure 14-18
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Fosforilacija tirozina pomoću tirozin kinaze



Unnumbered figure pg 392
 Biochemistry, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Fosforilacija aktivira inzulinski receptor

Aktivacijska petlja β podjedinice inzulinskog receptora prikazana je crvenom bojom.

Vežanjem inzulina na vanjskoj strani stanice dolazi do aktivacije kinaze koja je u citoplazmi

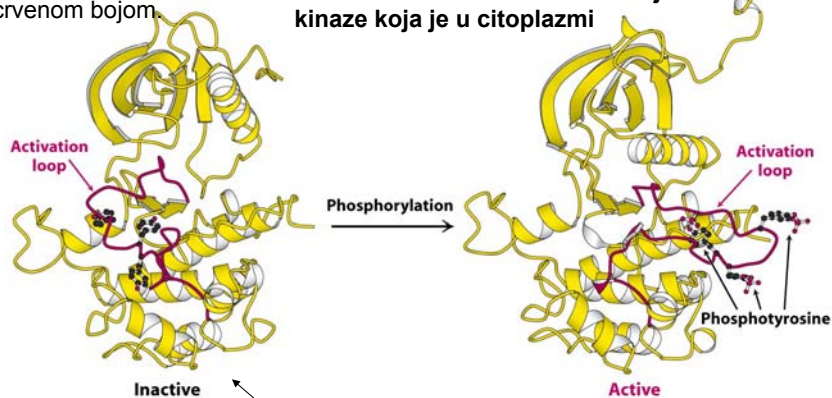


Figure 14-19
 Biochemistry, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Nefosforilirana struktura katalitički je neaktivna.

Kad se tri bočna tirozinska ostatka fosforiliraju, aktivacijska petlja promijeni konformaciju što omogućava da tirozin kinaza postane aktivna.

Provođenje inzulinskog signala

Vežanjem inzulina za receptor dolazi do unakrsne fosforilacije svake β podjedinice i do aktivacije receptora. Fosforilirana mjesta na receptoru služe kao vezujuća mjesta za supstrate koje fosforilira receptor, npr. IRS-1. Kinaza lipida, protein usidren u membranu, tj. fosfoinozimid 3-kinaza (PI-3K) veže se za fosforilirana mjesta IRS-1.

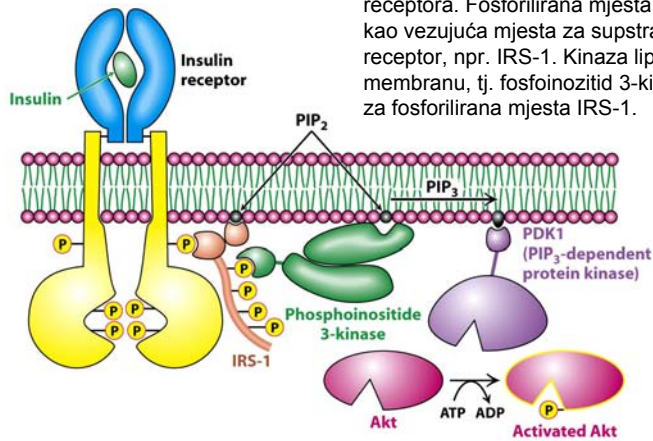


Figure 14-20
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

PI-3K fosforilira PIP₂ u PIP₃. Vežanjem za PIP₃ aktivira se PIP₃ ovisna kinaza koja fosforilira i time aktivira druge kinaze, npr. Akt. Aktivirana Akt difundira kroz stanicu i nastavlja provođenje signala.

Specifični supstrat IRS je fosfatidilinozimid 3-kinaza koja dodaje fosfatnu skupinu u položaj 3 PIP₂, pa nastaje PIP₃. PIP₃ dalje aktivira PDK1, jer PIP₃ specifično aktivira plekstrinsku domenu PDK1 kinaze. PDK1 kinaza fosforilira Akt (PKB) kinazu. Akt nije membranski protein te putuje kroz stanicu i selektivno fosforilira proteine koji kontroliraju sudbinu GLUT4 transportera.

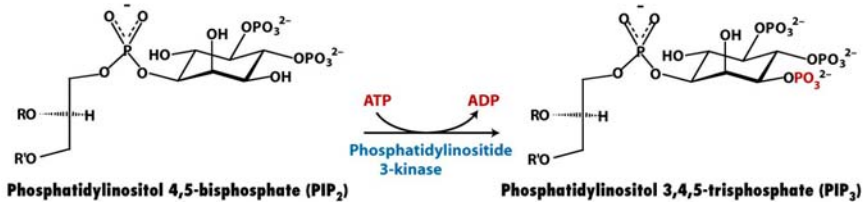


Figure 14-23
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Shema strukture supstrata, IRS-1 i IRS-2, inzulinskog receptora. Oba supstrata sadrže domenu homolognu plekstrinu koja veže fosfoinozidne lipide, domenu koja veže fosfotirozinske bočne ogranke, te četiri sekvencije YXXM. Ove sekvence fosforilira tirozin kinaza inzulinskog receptora.

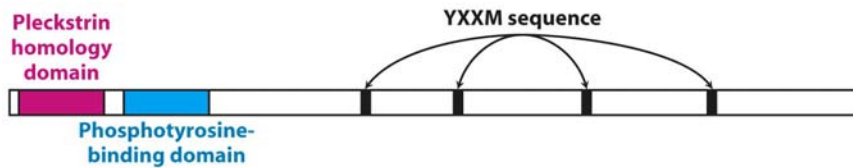


Figure 14-21
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Fosforilirane IRS molekule djeluju kao adaptorske molekule jer vežu kinazu lipida i dovode je do membrane kako bi mogla fosforilirati supstrat, tj. membranski lipid (PIP_2).

Fosfotirozinske ostatke u IRS raspoznaju i drugi proteini koji imaju tzv. Src homolognu domenu SH2.

Struktura SH2 domene

SH2 domena veže fosfotirozinski peptid.

U gornjem dijelu sheme prikaz je da negativno nabijeni fosfotirozinski ostatak reagira s dva Arg ostatka koji su sačuvani u gotovo svim SH2 domenama.

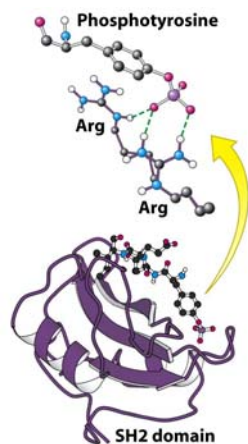


Figure 14-22
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

SH2 domene prisutne su u mnogim proteinima koji provode signalizaciju. Svaka specifična SH2 domena preferirano reagira sa striktno definiranom specifičnom sekvencijom određenog proteina.

Osnovni koraci u provođenju signala nakon što se inzulin vezao za receptor

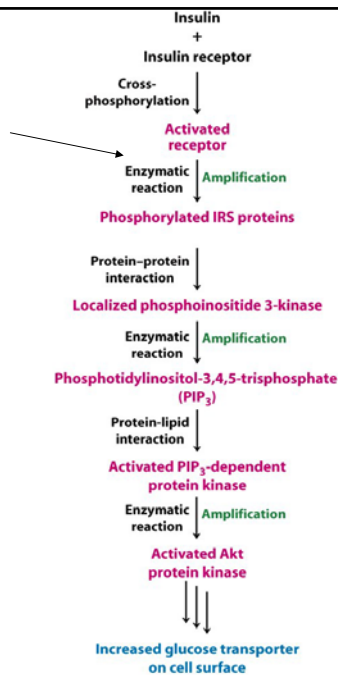


Figure 14-24
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Provođenje signala prestaje djelovanjem sljedećih enzima:

-Protein tirozin fosfataze (uklanjaju fosfate s tirozinskih bočnih ogranaka Ins-receptora)

-Fosfataze lipida koje hidroliziraju PIP_3 u fosfatidil 3,4-bisfosfat

-Proteinske serinske fosfataze koje uklanjaju fosfatne skupine s aktiviranih kinaza npr. Akt.

Mnoge fosfataze aktiviraju se kao komponenta odgovora na vezivanja inzulina na receptor, tako da se može govoriti da vezanje početnog signala kontrolira i završetak procesa signalizacije.

Aktivacija glikogen sintaze pomoću inzulina.

Signali se provode djelovanjem PI-3 kinaze i Akt kinaze (PKB).

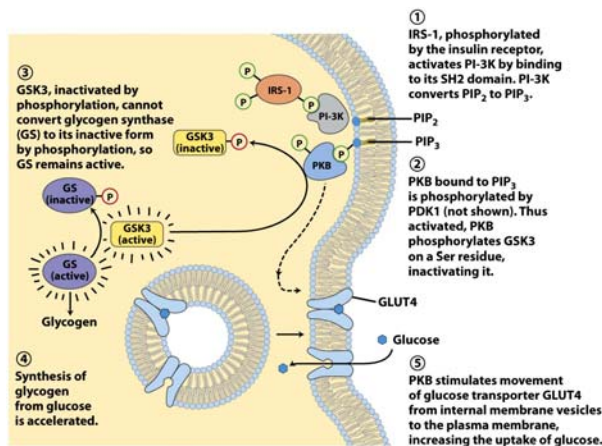


Figure 12-16
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Regulacija ekspresije gena inulinom preko kaskade MAP kinaze

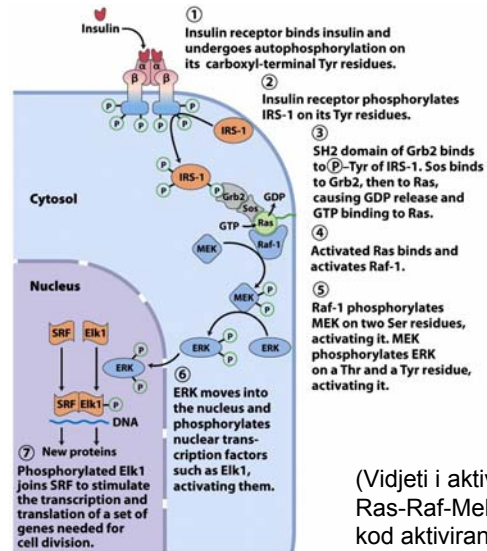
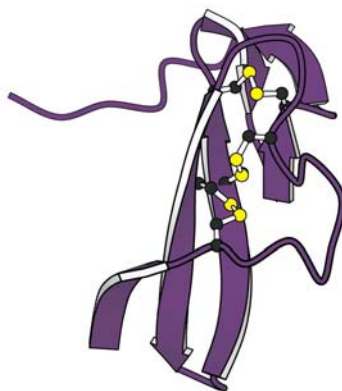


Figure 12-15
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

(Vidjeti i aktivaciju Ras-Raf-Mek-Erk kod aktiviranih EGF receptora)

Struktura EGF = epidermalni faktor rasta

Tri disulfidne veze stabiliziraju kompaktnost strukture epidermalnog faktora rasta.



Epidermal growth factor (EGF)

Figure 14-25
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Shema sekvence EGF receptora

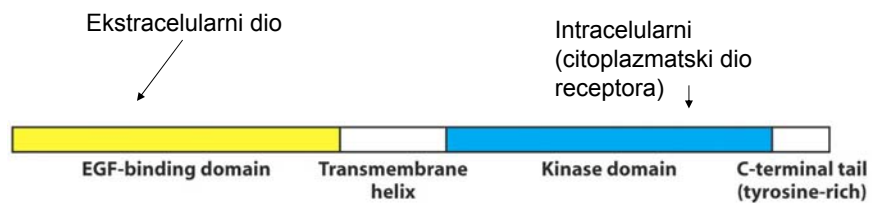


Figure 14-26
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

EGF receptor nakon što veže 2 molekule liganda (EGF) dimerizira. U citoplazmi dimeri se međusobno (unakrsno) fosforiliraju. Mjesto aktivacije kinaze nije aktivacijska petlja, kao što je to kod inzulina, već se fosforilira C-terminalni dio kinazne domene.

Dimerizacija EGF receptora. Prikazan je ekstracelularni dio receptora koji veže EGF. Struktura je dimer i svaki se EGF veže za jedan receptor. Dimerizacija ekstracelularnih dijelova receptora provodi se pomoću dimerizacijske ruke koja se proteže iz svakog receptora.

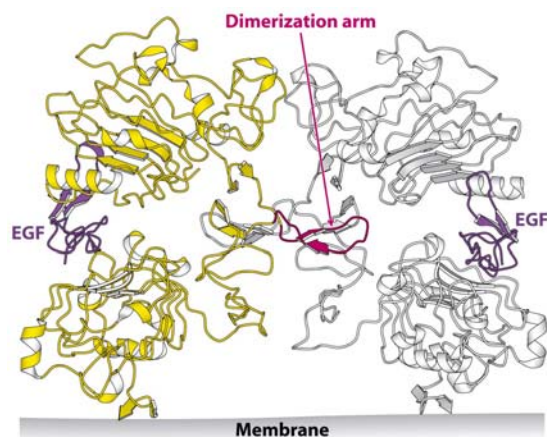


Figure 14-27
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Fosforilirani tirozinski ostaci EGF receptora služe kao mjesta vezivanja SH2 domena ostalih proteina. Kaskada započinje vezanjem SH2 domene adaptorskih proteina (*Grb-2*) za fosfotirozine receptora.

Struktura adaptorskog proteina *Grb-2*.

Grb-2 se sastoji od središnje SH2 domene koja je okružena sa dvije SH3 domene. SH2 domena veže fosfotirozine receptora, a na SH3 domene vežu se prolinom bogate sekvencije drugih proteina, npr. Sos proteina.

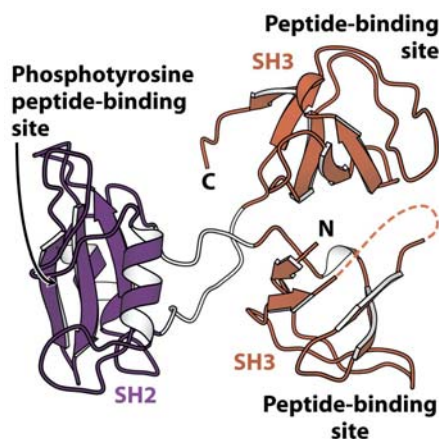
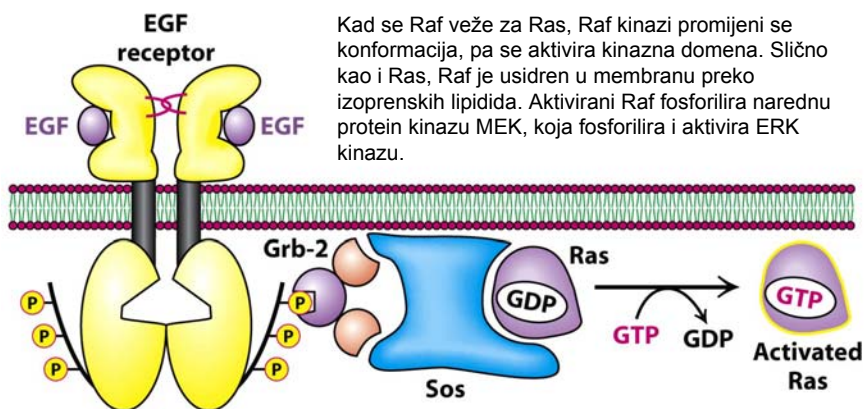


Figure 14-29
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Mehanizam aktivacije Ras proteina. Zbog vezanja 2 EGF na 2 receptora, dolazi do dimerizacije receptora, do fosforilacije C-terminalnog dijela receptora na koje se onda vežu *Grb-2* i Sos. Vezanjem Sos proteina za receptor *Grb-2* kompleks dolazi do izmjene nukleotida, GDP za GTP, u Ras proteinu. Provođenjem ovih signala dolazi do aktivacije Ras proteina. Kad je GTP vezan za Ras, Ras veže i druge proteine kao što je to kinaza Raf.



Kad se Raf veže za Ras, Raf kinazi promijeni se konformacija, pa se aktivira kinazna domena. Slično kao i Ras, Raf je usidren u membranu preko izoprenskih lipidida. Aktivirani Raf fosforilira narednu protein kinazu MEK, koja fosforilira i aktivira ERK kinazu.

Figure 14-30
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

ERK kinaza fosforilira brojne supstrate, uključujući i transkripcijske faktore. Na ovaj način moguće je provoditi EGF signal od površine stanice sve do stanične jezgre.

Signalizacija EGF.
Naznačeni su ključni koraci nakon vezanja liganda za receptor.

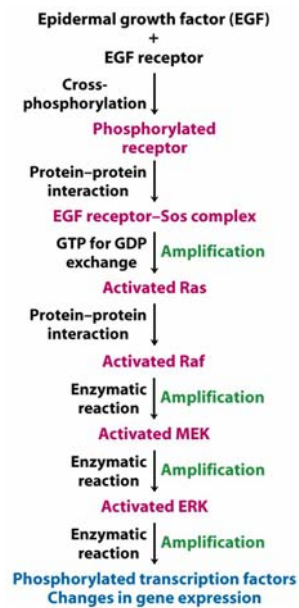


Figure 14-31
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Gašenje EGF signala:

- fosfataze fosfotirozina
- fosfataze fosfoserina i fosfotreonina
- Ras ima intrinzičku GTPaznu aktivnost, pa se aktivni GTP oblik spontano pretvara u GDP oblik. Hidrolizu GTP potpomažu "GTPase-activating proteins" (GAPs) koji reagiraju s Ras proteinima. Prema tome aktivacija Ras ovisi o dodatnim pomoćnim proteinima. GTPazna aktivnost Ras proteina ključna je za gašenje signala koji vode do rasta stanica, pa nije čudno da su mutirani Ras proteini nađeni u tumorima.

Porodica Ras GTPaza

TABLE 14.2 Ras superfamily of GTPases

Subfamily	Function
Ras	Regulates cell growth through serine-threonine protein kinases
Rho	Reorganizes cytoskeleton through serine-threonine protein kinases
Arf	Activates the ADP-ribosyltransferase of the cholera toxin A subunit; regulates vesicular trafficking pathways; activates phospholipase D
Rab	Plays a key role in secretory and endocytotic pathways
Ran	Functions in the transport of RNA and protein into and out of the nucleus

Table 14-2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Načini povezivanja nekih signalnih proteina

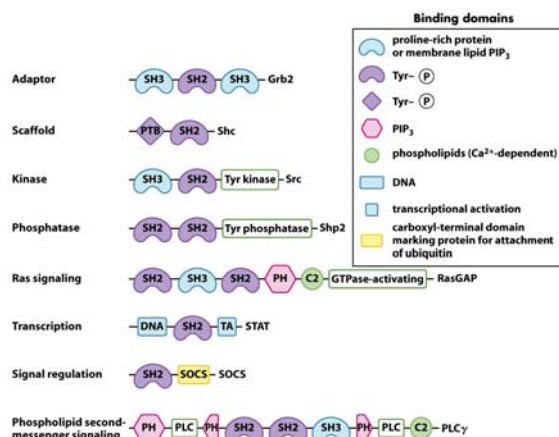


Figure 12-23
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Usporedba komponenti provođenja signala između sisavaca, biljaka i bakterija

Signaling component	Mammals	Plants	Bacteria
Ion channels	+	+	+
Electrogenic ion pumps	+	+	+
Two-component His kinases	+	+	+
Adenylyl cyclase	+	+	+
Guanylyl cyclase	+	+	?
Receptor protein kinases (Ser/Thr)	+	+	?
Ca ²⁺ as second messenger	+	+	?
Ca ²⁺ channels	+	+	?
Calmodulin, CaM-binding protein	+	+	-
MAPK cascade	+	+	-
Cyclic nucleotide-gated channels	+	+	-
IP ₃ -gated Ca ²⁺ channels	+	+	-
Phosphatidylinositol kinases	+	+	-
GPCRs	+	+/-	+
Trimeric G proteins	+	+/-	-
PI-specific phospholipase C	+	?	-
Tyrosine kinase receptors	+	?	-
SH2 domains	+	?	?
Nuclear steroid receptors	+	-	-
Protein kinase A	+	-	-
Protein kinase G	+	-	-

Table 12-7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company