

Strukturní biologie + signalizace

Jaromír MAREK,
Centrum strukturní biologie,
CEITEC MU

Obsah

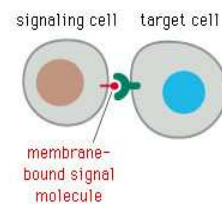
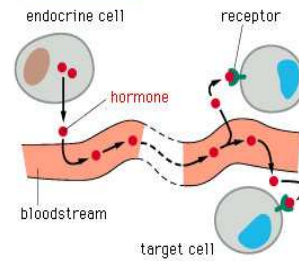
- Přenos signálu
- G-proteiny a GPCR
- Fosforylace
- Signální dráhy



Přenos signálu

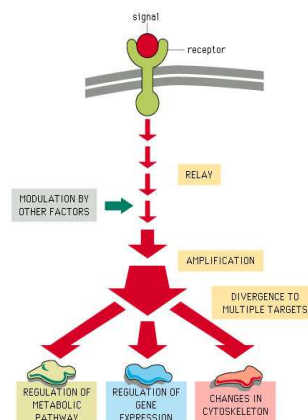
- Strukturovaný a diferencovaný systém
- Přenos informace „na dálku“
- Přenos „přes rozhraní“
- Konverze signálu
- Specifický/modulovaný přenos

- Nosič signálu (molekula)
- Vysílač + přijímač, vypínač/přepínač



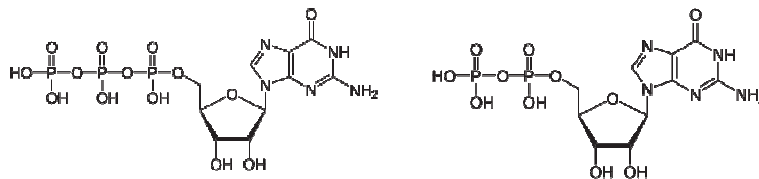
Receptory signálu

- Přenos informace přes membránu
- Receptory spojené s G proteiny
- Receptory-membránové kanály
- Katalytické receptory



Přenos signálu GPCR

- G-proteiny (guanine nucleotide-binding proteins) – molekulární přepínače
- Alfred G. Gilman + Martin Rodbell (N.C. – fyziologie - 1994)
- Externí signál řídí funkci = konverzi GTP na GDP

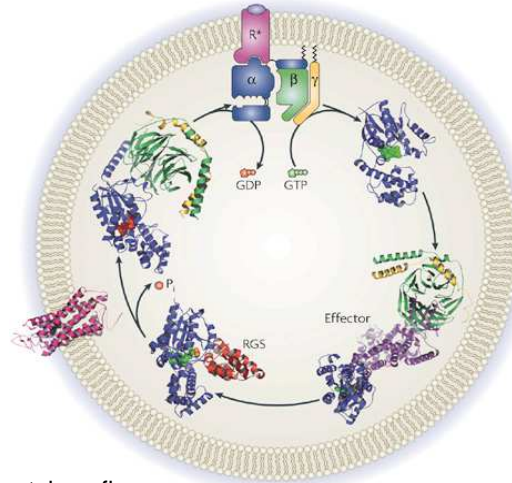


- Aktivace G-proteinů – pomocí integrálních membránových receptorů GPCR (G protein-coupled receptor)
- Brian Kobilka + Robert Lefkowitz (N.C. – chemie - 2012)

GPCR signální dráhy

- Široké spektrum přenášených signálů (sensorické dráhy, hormony, neurotransmitery, ...)
- Vlastní objev GP – reakční dráha adrenalinu
- Hádčátko (*Caenorhabditis elegans*) – 5% DNA jsou GPCR
- Lidský genom - přinejmenším 800 GPCR (~ 4% DNA kódující proteiny)

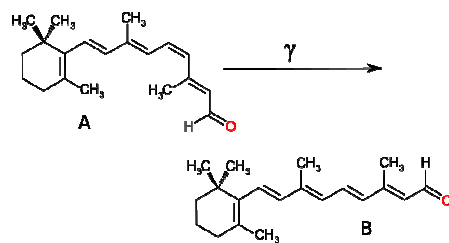
G-proteiny a strukturní biologie



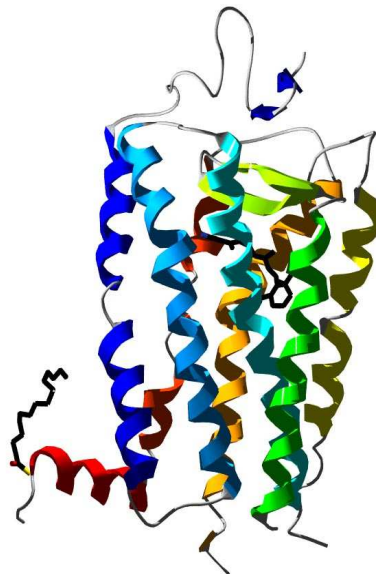
Popis atomárních detailů GPCR - krystalografie

GPCR - struktura

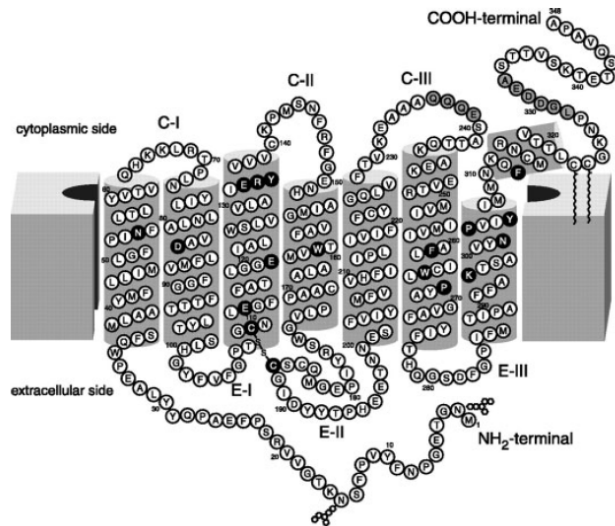
- Rhodopsin (oční pigment, objev Franz Christian Boll - 1876)
- Vzruch = fotony \rightarrow strukturní změna (cis \rightarrow trans) v retinalu (vitamín A)



- George Wald (N.C. – fyziologie - 1967)



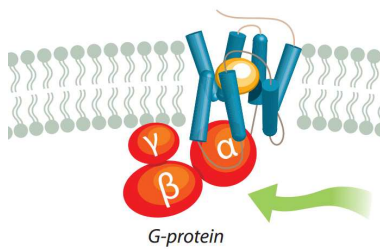
Sekundární struktura GPCR



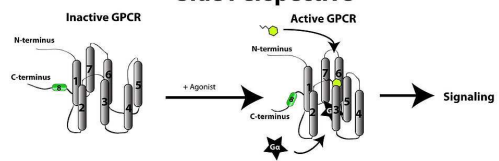
Sekundární struktura GPCR

- 7 α -šroubovic
- nízká 1D homogie
- Flexibilní struktura

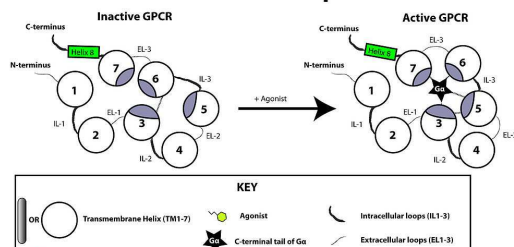
The receptor alters shape. Inside the cell, the G-protein binds and is activated.



Side Perspective

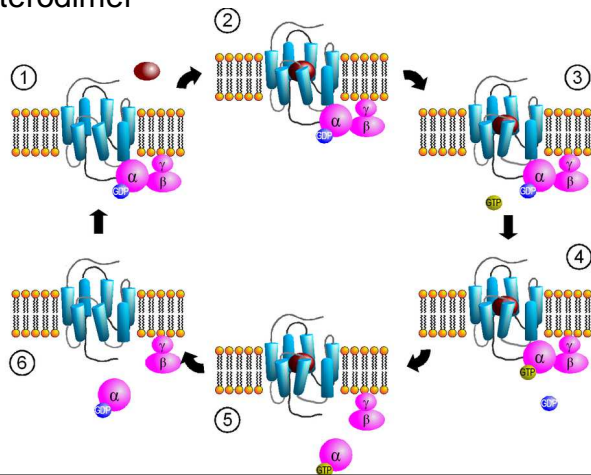


Intracellular Perspective

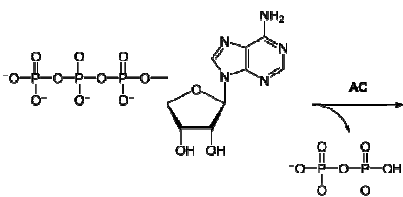
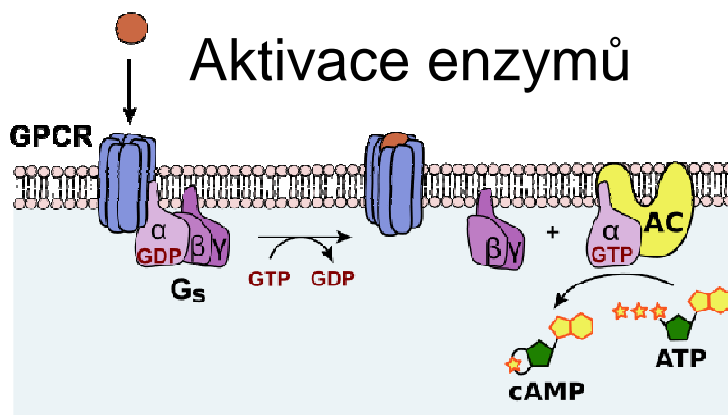


G-proteiny

- GTP fosfohydrolázy
- Heterotrimer/heterodimer
 $\alpha\beta\gamma$, $\beta\gamma$ komplex



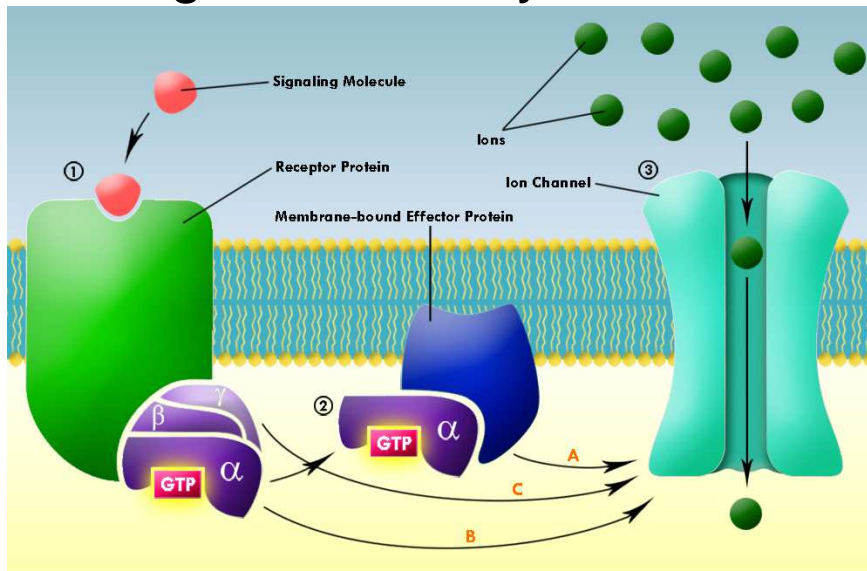
Aktivace enzymů



AC –adenyl cykláza
cAMP – cyklický AMP

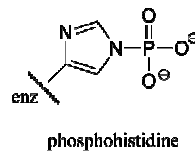
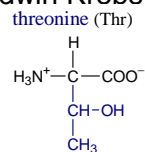
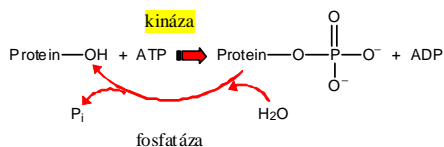
(+vypnutí = PDE,
fosfodiesteráza)

Regulace iontových kanálů



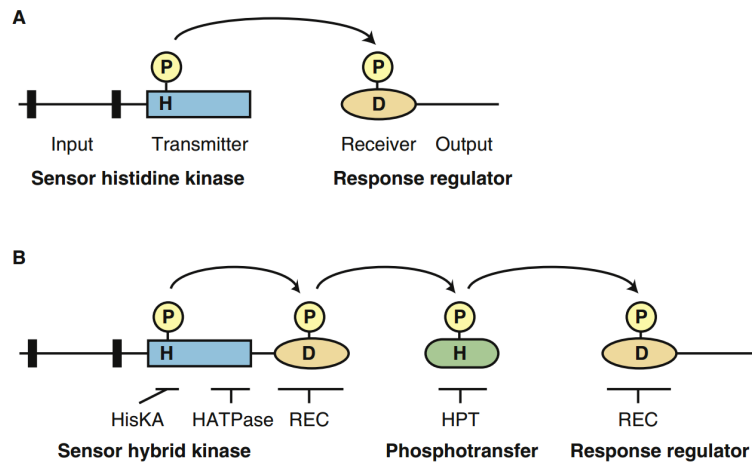
Fosforylace

- Post translační modifikace proteinové struktury
- 30% proteinů může být modifikováno
- Reverzibilní fosforylace - Edmond Fischer and Edwin Krebs (N.C. – fyziologie - 1994)
- Kovalentní vazba fosfátu na O-H (Ser, Thr, Tyr)
- Kovalentní vazba fosfátu na N-H (His)
- Kinázy/fosfatázy



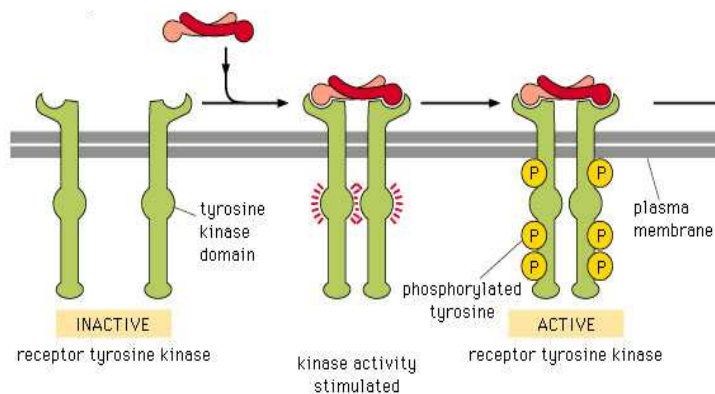
- Lidský genom ~ 500 kináz

Dvoustupňová fosforylace

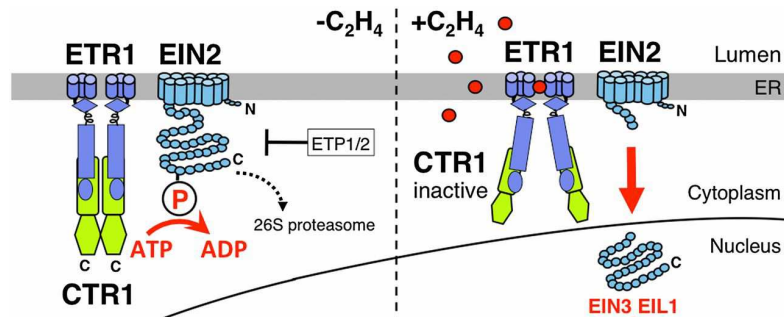


Kinázy

- Modifikace (doménové/dimerické) struktury
- Enzym – změna aktivity katalytické domény
- Vazebné místo pro přenos signálu
- Dimerní struktura



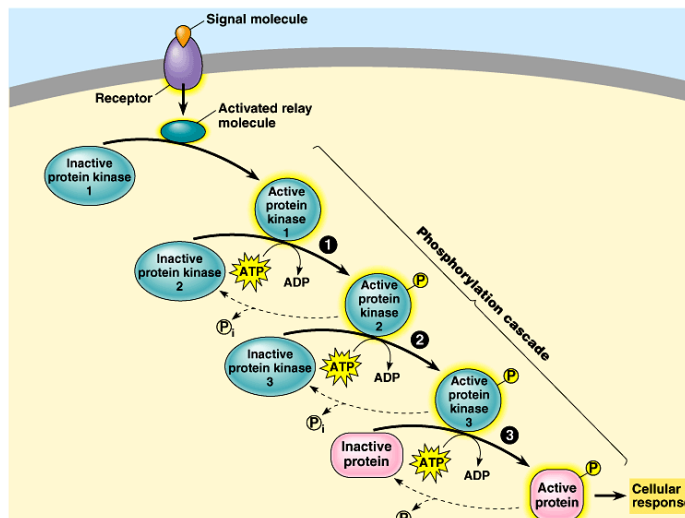
Transmembránové kinázy



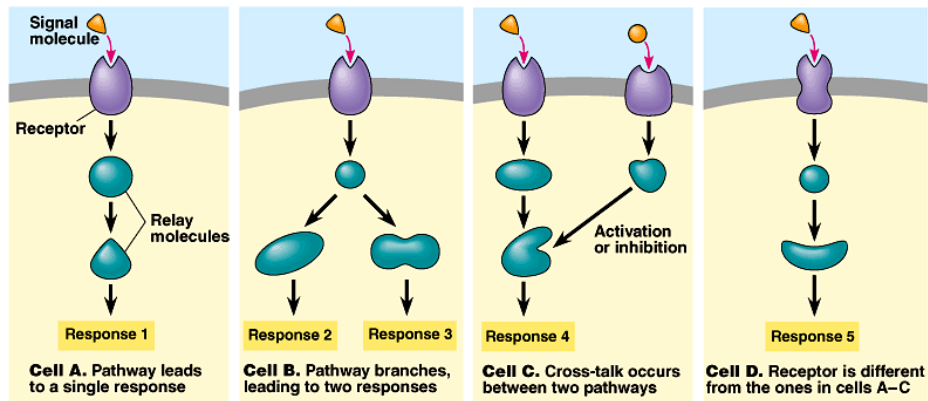
Model – nerealistické poměry velikostí protein:přenašeč,
nerealisticky velké změny struktury (pákový přenos)

Fosforylační kaskády

- modifikace + zesílení signálu
- „Druhý posel“ - Earl Wilbur Sutherland (N.C. – fyziologie - 1971)

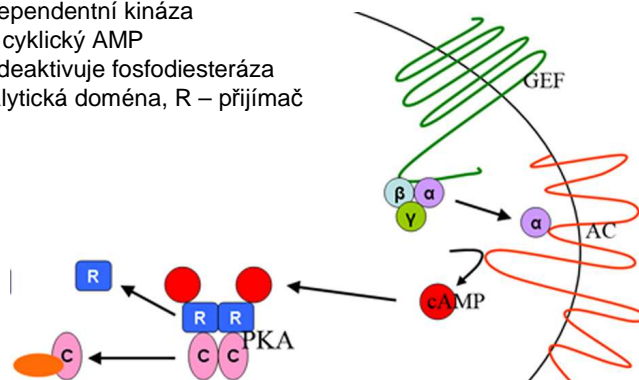


Směšování a ovlivňování signál. drah



2 signály: kinázy a G-proteiny

- „Druhý posel“
- cAMP-dependentní kináza
- cAMP – cyklický AMP
- cAMP - deaktivuje fosfodiesteráza
- C – katalytická doména, R – přijímač



Přenos signálu a centrální dogma

