

Ras 蛋白

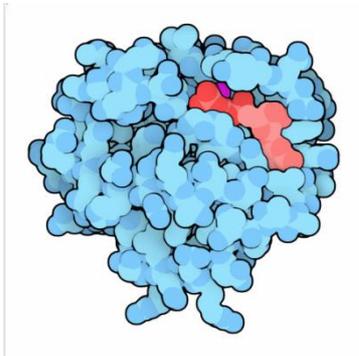
April 2012 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：郑瑜 水稻所
黄玉婷 茶叶所

关键词：致癌基因、癌症、鸟嘌呤核苷酸结合蛋白、生长信号、GTP 酶

引言

细胞需要与周围细胞传递信号，交换营养等。这些信号需要清晰而强烈，才能在细胞质代谢中被识别出来。加强信号的方法之一是将他们与不可逆的化学过程结合，例如ATP或者GTP的裂解。Raf蛋白（图一，PDB 登录号为5p21）就是这个原理。他通常有GDP结合并处于“失活”状态，为了将其“激活”，GDP被GTP替换。信号传输完成之后，GTP磷酸化，蛋白质继而失活。有一个明确的失活状态对Ras蛋白十分重要，因为它密切关系到对细胞生长的控制。



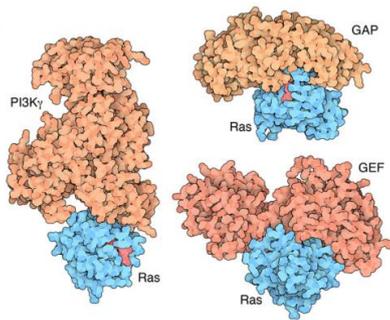
图一

Ras致癌基因

致癌基因是与癌症有密切关系的一类基因，编码 Ras 的基因是最早被发现的。致癌基因的突变会改变其编码的蛋白质的功能，从而产生癌细胞生长与扩散所需要的恶性功能。例如，一些致癌基因编码的蛋白质涉及细胞的程序性死亡（如 p53 肿瘤抑制子），并且致癌突变能够让癌细胞脱离生命体的正常保护而异常生长。Ras 蛋白参与细胞间的信号传递，控制生命体任何时候的大多数生长情况。Ras 基因的致癌突变导致一种蛋白质不断被合成。突变的 Ras 蛋白会不断地传送让癌细胞增殖的信号，而没有控制细胞生长的范围限制，这将导致生命体的疾病。

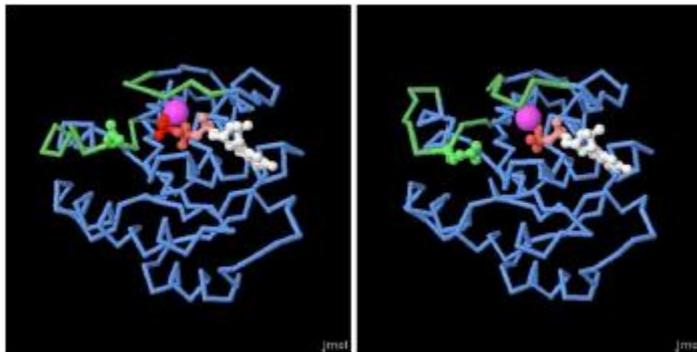
Ras伴侣

Ras位于为细胞生长传输信号的一系列信号网的中间，并且受到许多不同蛋白质的协助（图二）。GEF蛋白（鸟嘌呤核苷酸交换因子），类似于（PDB登录号为1bkd）Sos-1，可以使Ras激活，他们能扭开结合部位，使GDP分离。一旦GTP结合在空白区域，即开启激活状态，与效应器的相互作用类似于PI3Ky（使脂质磷酸化的脂质激酶，PDB登录号为1he8）。然后Ras蛋白慢慢分解GTP，但是此过程可以被GAPs诱导加速，此过程类似于p120GAP(PDB登录号为1wq1)。



结构解析

Ras 的许多结构都已经被研究清楚，展示了在信号循环周期中不同的构象状态。这两个图（图三）展示了两个构象，分别为结合 GTP 处于激活状态的 Ras 蛋白，以及结合 GDP 处于失活状态的 Ras 蛋白，（PDB 登录号分别为 5p21 和 4p21）。通过对这些构象的比较，暴露了临近核苷酸变化构象的两个环状结构（图中绿色部分），它们能被传输信号的效应蛋白识别。这些构象也揭示了谷氨酰胺 61（负责水分子的裂解反应）的重要性。在癌细胞中，这类谷氨酰胺经常发生突变，所以 GTP 不能被裂解，蛋白质总是处于激活状态。



图三

4 个 Ras 结构都包含在这个 Jmol 中（在 PDB 网站上此图形可以点击打开查看其活动图像）。第一个是在结合位点有一个没有分解的 GTP 的活性构象，这个蛋白是蓝色的，有两个绿色的转换区域。谷氨酰胺 61 在 GTP 分解为 GDP 的过程中发挥重要作用，它的结构用绿色的球形和杆状表示。GTP 中的碱基和糖用白色表示，3 个磷酸用紫色和红色表示。大红色的球体是镁离子，帮助定位 GTP。第二个结构有一个 RasGAP（用暗红色表示）。它能使谷氨酰胺快速的进入催化位点，而且这个结构能够捕捉过渡状态的复合体，水分子（用黄色表示）裂解。第三个结构是裂解后的 GDP 结合的复合体。最后一个结构与第一个结构相似，有一个没有裂解的 GTP 结构形式，但是在室温条件下会被分解。这就使得研究人员去观察复合体的瞬时移动，包括谷氨酰胺的两个构造，其中一个看起来与催化构象很类似。

进一步探讨的主题

1. Ras 的几个突变体的构象都已经研究清楚，包括谷氨酰胺 61 发生突变的 Ras 蛋白。你能使用构象比较工具将这些蛋白与正常蛋白做出比较么？
2. Ras 的许多构象都含有 GTP 修饰形式，例如结合着磷酸盐的氮原子或者碳原子。简述其必要性。

参考文献

1. Y. Pylaeva-Gupta, E. Grabocka and D. Bar-Sagi (2011) Ras oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nature Reviews Cancer* 11, 761-774.
2. I. R. Vetter and A. Wittinghofer (2001) The guanine nucleotide-binding switch in three dimensions.