



## ЧЛАНЦИ

Ана МИЈУШКОВИЋ, Михајло Б.СПАСИЋ, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” Универзитет у Београду, е-маил: [ana.m.mijuskovic@gmail.com](mailto:ana.m.mijuskovic@gmail.com); [ana.mijuskovic@ibiss.bg.ac.rs](mailto:ana.mijuskovic@ibiss.bg.ac.rs)



### РЕЦЕПТОРИ СПРЕГНУТИ СА G ПРОТЕИНИМА - НОБЕЛОВА НАГРАДА ЗА ХЕМИЈУ 2012.

#### УВОД

Нобелова награда за хемију<sup>1</sup> додељена је америчким научницима (Слика 1.) Роберту Лефковицу (Robert Lefkowitz) и Брајану Кобилки (Brian Kobilka) за открића, која су се догодила највише током осамдестетих година прошлог века и изузетно допринела разумевању структуре и функције рецептора спрегнутих (упарених) са G протеинима GPCR (од енгл. *G protein-coupled receptors*). Њихов рад је обухватио, поред хемијских, бројне генетичке и биохемијске аспекате ових рецептора и тиме поставио основе за схватање модерне физиологије – како ћелије у различитим деловима организма реагују другачије у односу на спољни стимулус.



**Слика 1.** Добитници Нобелове награде за хемију 2012. године. Роберт Лефковиц и Брајан Кобилка, САД.

Ћелијска способност процесовања информација у виду различитих хемијских (хормони, неуротрансмитери, фактори раста, одоранти) или физичких сигнала (светлост) обезбеђена је постојањем рецептора на њеној површини. Већина ових сигнала никада директно не улази у ћелију. Ови рецептори, односно фини ћелиј-

ски сензори, интерагују са “бори се или бежи” хормоном адреналином (амерички епинефрин), као и са светлошћу, норадреналином, допаминим, серотонином и посредују у ефектима око половине данас коришћених лекова, укључујући бета блокаторе, антихистаминике и различите лекове у психијатрији.

Предуслов за одржање хомеостазе у живом организму представља фино регулисана комуникација између различитих ћелија. Систем преноса бројних спољашњих и унутрашњих сигнала регулише физиологију организма и интегрише је са потребама организма. Ћелијски пренос сигнала обухвата све биолошке и биохемијске феномене који повезују ћелијску перцепцију сигнала са адекватним одговором. Разумевање преноса ванћелијских и унутарћелијских сигнала је од кључне важности за разумевање биолошких процеса попут ћелијске диференцијације, пролиферације и опстанка. Ефикасност и веродостојност овог процеса омогућена је постојањем рецептора, главних посредника у комуникацији. Већина екстраћелијских сигналних молекула, попут хормона и неуротрансмитера интерагује са тропотеинским трансмембранским сигналним системом који се са састоји од рецептора, G протеина и ефектора. Ове појединачне компоненте интерагују секвенцијално и реверзибилно. Сигнализација посредвана G протеинима представља комплексну мрежу сигналних путева са дивергентним и конвергентним корацима преноса у свакој тачки њиховог спрезања.

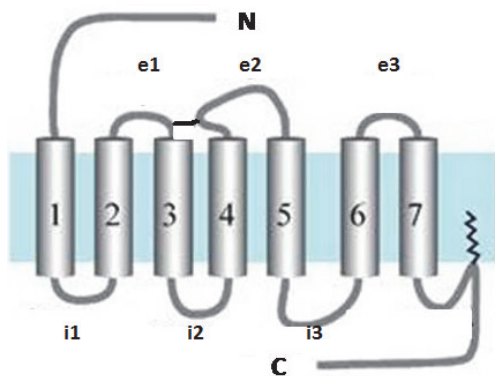
На Хемијском факултету Универзитета у Београду ова област истраживања је предмет курса Регулација биохемијских процеса (1403Б) на III години студијске групе Дипломирани Биохемичар. Процес сигналне трансдукције који укључује рецепторе спрегнуте са G протеинима описан је и у литератури за курс<sup>2</sup>.

Са хемијске тачке гледишта GPCR пружају врхунски пример молекулске машине чија смо начела функционисања тек почели да разумевамо пре свега захваљујући кристалографским студијама ових рецептора.

## О РЕЦЕПТОРИМА СПРЕГНУТИМ СА G ПРОТЕИНИМА

GPCR-ори представљају широку фамилију интегралних мембранских протеина које кодира хумани геном, а препознати су од стране бројних лиганда, укључујући пептиде, хормоне, липиде и нуклеотиде. Они су молекулски окидачи, важни у скоро свим физиолошким и вероватно патофизиолошким процесима. Проводе информацију добијену од неког од различитих стимулуса (лиганда, агониста) у промену количине унутарћелијског секундарног гласника који се тумачи као смислени сигнал од стране ћелије. Овај процес подразумева спрезање агонист активираниог GPCR са варијететима ефекторног система а посредством интеракција са хетеротримерним протеинима (гуанин дифосфат-гуанин трифосфат везујућим). G протеини се састоје од G $\alpha$ , G $\beta$  и G $\gamma$  подјединица који у прецизној комбинацији одређују ћелијски одговор на рецепторску активацију. Додатни протеински ефекторни молекули и нивои комплексности и различитости постоје у нисходним ефектима активације датих рецептора.

Дуго времена није било могуће изучити детаљну структуру GPCR због великих потешкоћа у вези њихове кристализације. Они су мембрански везани протеини који пролазе кроз мембрану ћелија у виду седам алфа хеликса који су повезани петљама (Слика 2), три на унутарћелијској и три на ванћелијској страни. Како су GPCR, мембрански протеини, сваки покушај да се извуку из мембране за резултат има уништење њиховог интегритета. Шест петљи су парцијално слободне и велики је изазов лоцирати их, јер се испоставило да су оне важне детерминанте у молекулом везивању. Ови рецептори постоје у два стања – активном и неактивном, а кристализација активног стања представља тежак подухват због његове нестабилности.



Слика 2. Рецептори спрегнути са G протеинима - седам трансмембранских сегмената

До сада позната функција рецептора спрегнутих са G протеинима је катализовање ослобађања чврсто везаног GDP са алфа субјединице G протеина. Везивање агониста за рецептор на спољашњој страни доводи до комплексне серије покрета хеликса што резултује конформационом променом рецептора која фаворизује спрезање са G протеином и убрзава измену гуанин нуклеотида. Након тога, активирани субјединице пози-

тивно или негативно регулишу активност ефекторних ензима или јонских канала<sup>3,4</sup>. Крајњи резултат је често продукција цикличног аденозин моно фосфата (сАМР) који може да се транслоцира и до нуклеуса, утичући тако и на ниво експресије одређеног гена а онда и пратећег трајног физиолошког одговора.

Активација агонистом резултује не само у активацији зависној од G протеина, већ и у низу молекуларних догађаја који обезбеђују:

- 1) повратну регулацију
- 2) рецепторску ендоцитозу
- 3) сигналинг посредован преносним путевима независним од G протеина<sup>5,6,7</sup>

Гликозилација и грађене дисулфидне везе између екстрацелуларних петљи рецептора e1 и e2 могу бити важна особина за одговарајућу локацију у мембрани. Бројне варијације ове основне структуре утврђене су код различитих лиганда (ретинонала, моноамина, дво-валентних катјона, мириса, пептидпротеаза и глико-протеинских хормона) који се везују за ову класу рецептора. Те разлике такође одређују и врсту G протеина за коју ће се одређени рецептор купловати. N-терминални део ових рецептора показује знатне разлике у дужини и само код најдужих постоји сигнална секвенца. Релативна величина C-терминалног дела и из петље такође показује изразите разлике. Постоје и разлике у броју и тачним местима гликозилације. Места везивања агониста и места купловања са G протеинима код ове врсте рецептора не могу се прецизно утврдити без одређивања тродимензионалне структуре рецептора. Међутим, кад је у питању везивање агониста као што је место везивања у цепу који формирају трансмембрански хеликси. Интрацелуларне петље и C терминални део су критична места за интеракцију са G протеинима али релативна важност појединих региона као што је из одређивању специфичности спрезања за G протеин варира унутар ове класе рецептора.

Хетеротримерни G протени посредују ефекте различитих биолошких сигнала и бројних медицински важних фармацеутских једињења. Многи G протеини посредовани сигнални путеви постају неосетљиви после продужене стимулације. Описано је неколико молекуларних механизма који инхибирају сигнал трансдукцију преко G протеина. Киназе могу специфично фосфорилисати лиганд везане, са G протеинима спрегнуте рецепторе, дозвољавајући протеинима из групе арестина канала<sup>8,9</sup> да се везују за фосфорилисане рецепторе спречавајући их да активирају G протеине. Овај тип фосфорилације рецептора изгледа да је одговоран за брзу инактивацију преноса сигнала.

## ПУТ КОЈИМ ЈЕ УТВРЂЕНА СТРУКТУРА И ФУНКЦИЈА ОВИХ РЕЦЕПТОРА

Како је већ споменуто, изучавање мембранских протеина, особито у кристализованом стању представља велики подухват. Одувек су представљали проклетство кристалографа а GPCR је био нарочито непослушан. Структурна анализа GPCR била је отежана њихо-

вом малом природном заступљеношћу, инхерентном структурном флексибилношћу као и нестабилношћу у растворима детергената. Почетком деведесетих, низ пробоја омогућио је њихову детаљну карактеризацију и оба овогодишња Нобелова лауретата, дала су кључни допринос.

Мапирањем хуманог генома откривено је скоро хиљаду гена који кодирају за GPCR. Скоро половина ових рецептора осетљиви су на мирисе и део су олфакторног система. Трећина су рецептори за хормоне и сигналне супстанце попут допамина, серотонина, простагландина, глутагона и хистамина. Неки рецептори важни су у процесу вида, други су лоцирани на језику и важни су за наше чуло укуса. Преко стотину рецептора су и даље изазов за науку, будући да њихова сврха још увек није дефинисана. Поред открића многих варијација рецептора, Лефковиц и Кобилка открили су њихову мултифункционалност - један рецептор може да препозна неколико различитих хормона у спољашњости. У унутрашњости, они не реагују само са G протеинима, већ и протеинима названим арестини. Ови пробоји не само да су открили детаљан механизам функционисања рецептора већ су отворили пут дизајну лекова. У последњих дванаест година више структура GPCR је решено - допамински рецептор, SHCR4 хемокински рецептор за кога се сматра да је укључен у HIV инфекцију, аденозински A<sub>2</sub> рецептор који везује кофеин и недавни опијумске рецепторе који учествују у везивању морфијума. У ствари, већина ових структура је решена тако што су неки лекови везани за њих па зато представљају полазне тачке од непроцењиве вредности за дизајн више потентних лекова са бољим безбедосним профилима.

## КРАТАК ИСТОРИЈСКИ ПРЕГЛЕД РАЗВОЈА ИСТРАЖИВАЊА КОЈА СУ НАГРАЂЕНА НОБЕЛОВОМ НАГРАДОМ

Крајем 19. века почели су експерименти са изучавањем ефеката адреналина, откривено је да доводи до повећања крвног притиска и срчаног рада. То је указивало да су нерви одговорни за ове ефекте. Како парализовани нервни систем код експерименталних животиња, није блокирао ефекте адреналина, било је очигледно постојање неке врсте рецептора који обезбеђују ћелији осетљивост на хемијске супстанце. Класична теорија о рецепторима развијена је на бази закона о дејству маса и дозно зависним кривим, добијеним техником изолованих органа. Трагање за овим рецепторима било је деценијама безуспешно. Адреналин примењен на спољашност ћелије доводио је до мерљивих промена у метаболизму унутар ћелије.

Наметнула су се основна питања: Како је сигнал прошао кроз липидни двослој? Како то ова два света комуницирају?

Рејмонд Алквист (Raymond Ahlquist) је четрдесетих година прошлог века успео да окарактерише ефекте супстанци структурних аналога адреналина на различитим органима и закључио следеће: морају постојати два типа рецептора за адреналин - једни су важни за

контраховање глатких мишића, а други подстичу рад срца. Назвао их је алфа и бета. Убрзо, потом, развијени су бета блокатори, данас добро познати лекови за срчана обољења. Премда су развијени лекови, који су испљавали ефекте преко неког рецептора или групе рецептора, о самим рецепторима није било података. Сада знамо зашто их је било тако тешко пронаћи - релативна малобројност и затвореност унутар зида ћелије, њихове су карактеристике. Након неколико деценија и сам Алквист, постаје збуњен својом теоријом. Писао је: "За мене они су апстрактан концепт замишљен да објасни уочене реакције ткива као одговор на даје супстанце".

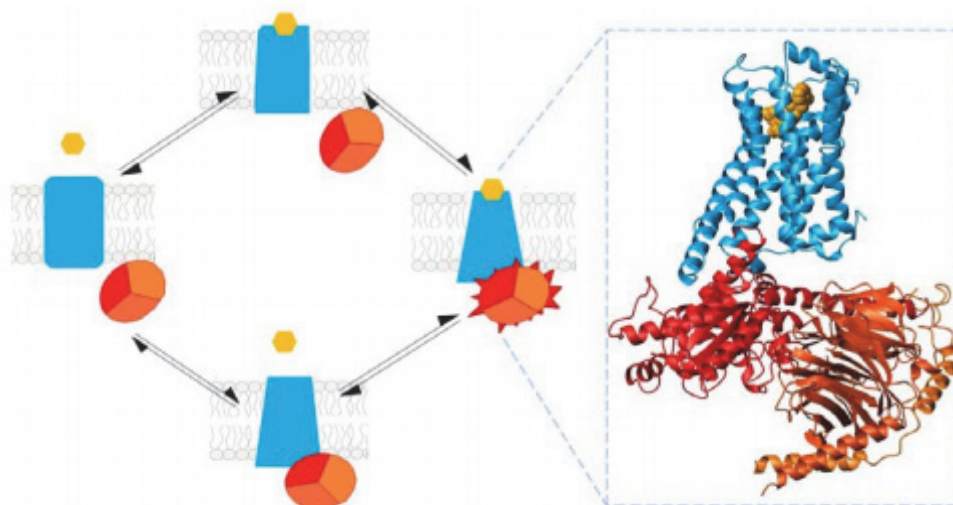
Неке од сигналних компоненти у ћелији биле су детаљно окарактерисане пре самих рецептора. То су сигнални гласник cAMP, ензим аденилат циклаза (Нобелова награда за физиологију и медицину 1971), cAMP зависна протеин киназа и хетеротримерни G протеини (Нобелова награда за физиологију и медицину 1994).

Крајем шездесетих година прошлог века, Роберт Лефковиц је ушао у историју рецептора. Млади извршни студент, желео је да постане кардиолог. Његово дипломирање било је у време Вијетнамског рата, па је он војни рок служио у Националном институту за здравље. Ту му је представљен задатак: пронаћи рецептор! Његов ментор је већ имао план. Предложио је везивање радиоактивног јода за хормоне. Хемијска синтеза радиоактивно обележеног агониста постаће метода избора у доказивању постојања рецептора, његове детекције и визуелизације у плазма мембрани. Предложено му је да треба да покаже да је рецепторско купловање за површину ћелије окидач за процес који се дешава у њеној унутрашњости. Почео је рад са адренокортикотропним хормоном, који стимулише продукцију адреналина у жлезди надбубрега. Након овог успеха, фокусирао се на адреналин.

Ћелија реагује на адреналин посредством адренергичких рецептора којих има најмање девет. Различита ткива и органи на другачији начин реагују на повишене концентрације адреналина. Испуњење тадашњег главног циља дошло је са проналаском специфичних радиоактивно обележених лиганата. Радиалиганди су такође нашли своју примену у квантификавању и поређењу ефеката адренергичких једињења на активност адренергичких рецептора и аденилат циклазе. Проучавање термодинамичког спрезања између лиганда и G протеина обезбедили су увид у сам сигнални механизам.

Лефковиц и сарадници су осамдесетих година, предложили генералан механизам активације рецептора, познат као тернарни комплекс - екстраћелијског лиганда, трансмембранског GPCR и интраћелијских G протеина који је активациона јединица у сигналној каскади (Слика 3).

Рецепторски сигналинг почива на алостерном механизму, а алостерно спрезање је обострано и у складу се са термодинамиком овог процеса - везивање агониста повећава афинитет за G протеин унутар ћелије, а везивање G протеина повећава афинитет рецептора за везивање лиганда.



Слика 3. Модел тернарног комплекса

Изузетан допринос разумевању рецептора допринело је клонирање и секвенцирање првог рецептора за адреналин  $\beta$  адренергичког рецептора<sup>10</sup>. Истраживачком тиму се придружио млади доктор, постдок, Брајан Кобилка. Његова фасцинација адренергичким рецепторима настала је још док је радио у болничкој интензивној нези. Адреналин одређује разлику између живота и смрти. Кобилка је био јако заинтересован да изучи моћ адреналина на молекулском нивоу и решио да трагање започне анализом генома. Међутим, током осамдесетих, потрага за појединачним геном у огромном геному, технички је била велики изазов. Захваљујући деценијском труду групе Лефковица, који су установили методологију за изоловање  $\beta$ АР, било је могуће изоловати довољне количине овог мало заступљеног мембранског протеина за N – терминално аминокиселинско секвенцирање. На основу ове информације, конструисани су олигонуклеотиди који су употребљени за даље клонирање. Са великом посвећеношћу истраживачки тим на челу са Кобилком је почео да анализира код гена. Кобилка је успешно конструисао геномску ДНА библиотеку. Срећом, ген није имао интроне и целу секвенцу је било могуће добити. Установили су да рецептор има седам дугих хидрофобних спиралних сегмената – хеликса, што је имплицирало да он седам пута пролази кроз ћелијску мембрану. Седам, што је исти број као и број утврђен код различитих рецептора који су нађени у организму: светлосни родопсин у ретини ока. Овај искорак открио је велико изненађење – присуство седам трансмембранских хеликса заједно са хомологијом родопсинске секвенце имплицира да „ови рецептори могу бити на неки начин повезани и ако имају потпуно другачије функције“. Ова круцијална опсервација етаблирала је трансмембранску структуру GPCR. Роберт Лефковиц је ово касније окарактерисао као „прави еурека моменат“. Знао је да адренергички рецептори и родопсин интерагују са G протеинима у унутрашњости ћелије. Схватио је такође да 30 других рецептора функционише посредством G

протеина. Закључак се наметнуо: „Мора постојати комплетна фамилија рецептора који изгледају и функционишу на исти начин“. Ово откриће ударило је темеље данашњим сазнањима о GPCR, о томе како функционишу и како су регулисани на молекулском нивоу. Лефковиц и Кобика су били на челу овог научног путовања, а 2011. су публиковали нове резултате<sup>11</sup> који представљају круну њиховог рада. У његовој групи уврстиле су се бројне технике за руковање бета адренергичким рецептором. Лефковицев тим је био први који је идентификовао арестине који су способни за GPCR дерегулацију и контролу. Он се зато може сматрати оцем модерног истраживања GPCR.

Након изоловања гена, Брајан Кобилка се пресељено на Департман за медицину, Станфорд Универзитета у Калифорнији. Кобилка је почео са радом који је резултовао са серијом резултата који су дали детаљну слику унутрашње структуре рецептора и њиховог функционисања. Прича о структури почела је да се одвија касних деведесетих. Кристоф Палцевски (Krzysztof Palczewski) је био први који је добио кристале родопсина<sup>12</sup>. Ово предствља велики допринос али је структура била релативно ниске резолуције и није могла нам открити детаље структуре GPCR. Ово је постао задатак истраживачког тима Кобилке. Успели су да дају представу о рецептору, што је за већину научне јавности био недостижан циљ, а за Кобилку је представљао дуг пут. Добити слику протеина је процес који подразумева много компликованих корака. Протеини су превише мали, да би се разликовали микроскопом. Метода избора је кристалографија X зрацима, за коју је неопходно продуктовати кристал, у коме су протеини распоређени на симетричан начин, попут молекула воде у кристалу леда или угљеника у дијаманту. И док су водорастворни протеини лаки за кристализацију, само неколико истраживача је успело добити слике протеина лоцираних у мембранама ћелија. Мембрански протеини се у води слабо растварају и формирају масне агрегате. Рецептори купловани са G протеинима су веома мобил-



ни по природи (они преносе сигнал захваљујући сопственој флексибилности), али унутар кристала морају остати скоро комплетно мирни. Добити их у кристалном облику је веома захтеван подухват. За решење ових проблема Кобилки је било потребно више од две деценије.

Последња декада почела је са првим кристалом 2007<sup>13</sup> када је истраживачка група Кобилке обезбедила запањујући увид у детаље GPCR структуре. Добили су бета адренергички рецептор у неактивном стању. Овај пробој је био могућ захваљујући детаљној манипулацији, расуђивању и грешкама и истинском упорношћу (особина коју деле многи кристалографи). Кристалографија је још увек много више уметност него рационални пут у одређивању структуре одређеног протеина. Његов истраживачки тим пробао је са безброј комбинација, варијанти аминокиселинских секвенци протеина, са малим делецијама, заједно са неколико детергената, стабилизујући мале молекуле и протеине. Употреба антитела које је стабилизовало рецептор је била победничка комбинација. Друга структура је стабилизована везивањем бактериофага. Када су ови трикови коначно установљени, то је олакшало даљи рад. Још један пробој дошао је са структуром рецептора у активном стању, у стању за које се сматрало да је нестабилно за изоловање. Ово поређење између структура активног и неактивног стања пружила су информације о активационом процесу, укључујући идентитет специфичних хеликса који се крећу и утичу на везивање G протеина. Захваљујући својој посвећености, креативности и практичном знању молекуларне биологије су коначно 2011. публиковали структуру GPCR везаног за G протеин. Ова структура је преседан, будући да приказује разумевање функције рецептора на атомском нивоу укључујући покрете круцијалних хеликса и петљи. Рад групе професора Кобилке је праћен пионирским радом групе Рејмонда Стивенса (Raymond Stevens) који су развили посебне технике за кристализацију GPCR. Сви ови пројекти су технички *tour de forces*, подразумевајући тестирање хиљаду услова, огроман број сати ручног рада и деликатно руковање са природом протеина. Ове две лабораторије заједно представљају врх данашњих светских дестинација за кристалографију.

## GPCR - ВАЖНИ ФАРМАКОЛОШКИ ТАРГЕТИ

Многи мали молекули служе као агонисти, инверзни агонисти и антагонисти који модулирају ћелијску активност везивањем за GPCR на различит начин. Везивањем агониста се стабилизује конформација рецептора а G протеин се активира. Инверзни антагонист се везује за неактивну форму, док се антагонисти или инхибитори везују за везујуће место агониста и последично блокирају њима изазване ефекте. GPCR представља модулаторни систем, у коме исти рецептор може да сигнализира кроз различите интраћелијске путеве зависно од везаног лиганда. Ово је могуће захваљујући релативној флексибилности рецептора у

мембрани, који обезбеђује стабилизацију активне или неактивне форме различитим агонистима односно инверзним агонистима. Лефковиц и сарадници пронашли су G протеин независне путеве у којима седамтрансмембрански протеини преносе сигнале у ћелију посредством других протеина укључујући арестине<sup>14</sup>. Стога „7ТМ“ више него „GPCR“ постаје адекватнији назив за ову класу рецептора. Сигнални пут бива селектован на бази идентитета лиганда, а исти 7ТМ може бити укључен у G протеинима посредоване односно G протеин независне путеве сигналинга. Детаљно проучавање овог феномена и његове основаности на структурном нивоу умногоме ће допринети развоју лекова за таргетивање датих рецептора. Тернарни комплекс и широк опсег различитих структура, обезбеђују базу за развој фармаколошких лекова са високом специфичношћу, ефикасношћу и малим споредним ефектима. Биохемијска стратегија коју је развио Кобилка, омогућила је кристализовање и других рецептора. Ове технике су већ усвојене у циљу продуковања кристала велике резолуције за бројне фармаколошки важне рецепторе. Важност овога свакако потврђује, Нобелова награда за физиологију и медицину 1988, за откриће пропранолола и циметидина, инхибитора βАР иХ2 хистаминског рецептора.

## ЗАКЉУЧАК

Најважније, као и у свим другим великим открићима, рад Кобилке и Лефковица поставио је много питања што указује на узбудљиве, неистражене територије. Најзначајније откриће у овом контексту је да два слична молекула – два агониста – могу активирати протеине на другачији начин, доводећи до потпуно различитих физиолошких одговора, такозваног феномена: “функционална селективност”. Ово проистиче из диференцијалне интеракције GPCR са G протеинима, арестинима и другим протеинима у ћелији. Изузетно, функционална селективност може довести до истог молекуларног догађаја, зависно од физиолошког одговора који је посредован протеинима. Зато је функционисање GPCR попут Бахове симфоније Природе, више сет независних нота где комбинација интеракција радије него везивање појединачног одговора резултује комплексним физиолошким одговором. Рад овогднешњих Нобеловаца, отворио је врата разумевању како се ова симфонија спроводи.

У историји додељивања Нобелове награде до сада су забележени бројни случајеви да су Нобелову награду за медицину добили хемичари, ово је по нашем сазнању први пут да су лекари добили Нобелову награду за хемију. Структура елемената регулације метаболизма и спознаја њихове функције да би се ускладио животни циклус организма са променама у спољној средини су исходниште хемије, важан циљ биохемије и увод у даљи развој примењених дисциплине као што су медицина, ветерина, пољопривреда и фармација. У овом случају значај различитих ефеката које адреналин има у ткивима иницирао је интерес лекара за структуру посредника у преносу сигнала. То су успешно решили применом

класичних хемијских и биохемиских метода (кристалографија) и у спрези са резултатима молекуларне биологије (хумани геном) што потврђује неопходност интердисциплинарних истраживања.

## РЕФЕРЕНЦЕ

1. THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2012. THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES. [HTTP://KVA.SE](http://kva.se) 1-7.
2. David R. Jones, Duško P. Blagojević, Mihajlo B. Spasić: Uvod u molekularnu fiziologiju (Biohemija III). Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd 2006.
3. Neer, E.J. (1995). Cell 80, 249–57.
4. Gautam, N., Downes, G.B., Yan, K., Kisselev O. (1998). Cell Signal. 10, 447–455.
5. Lefkowitz, R.J. (1993). Cell 74, 409–412.
6. Hall, R.A., Premont, R.T., and Lefkowitz, R.J. (1999). J. Cell. Biol. 145, 927–932.
7. Schoneberg, T., Schultz, G. and Guderhann, T. (1999). Mol. Cell. Endocrinol 151, 181–193.
8. Lefkowitz R.J., Rajagopal K., Whalen E. J. (2006). Mol. Cell. 24, 643–652.
9. Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. (2002). J. Cell Sci.115, 455–465.
10. Dixon, R.A., Kobilka, B.K., Strader, D.J., Benovic, J.L., Dohlman, H.G., Frielle, T., Bolanowski, M.A., Bennet, C.D., Rands, E., Diehl, R.E., Mumford, R.A., Slater, E.E., Sigal, I.S., Caron, M.G., Lefkowitz, R.J., Strader, C.D. (1986). Nature 321, 75-79.
11. Rasmussen, S.G., Choi, H.J., Fung, J.J., Pardon, E.P., Casarosa, P., Chae, P.S., Devree, B.T., Rosenbaum, D.M., Thian, F.S., Kobilka, T.S., Schnapp, A., Konetzki, I., Sunahara, R.K., Gellman, S.H., Pautsch, A., Steyaert, J., Weis, W.I., Kobilka, B.K. (2011) Nature 469, 175-180.
12. Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., Behnke, C. A., Motoshima, H., Fox, B. A., Trong, I. L., Teller, D. C., Okada, T., Stenkamp, R. E. et al. (2000). Science 289, 739-745.

13. Rasmussen, S.G.F., Choi, H.J., Rosenbaum, D.M., Kobilka, T.S., Thian, F.S., Edwards, P.C., Burghammer, M., M. Rratnala, V.R.P, Sanishvili, R., Fischetti, R.F., Schertler, G.F.X., Weis, W.I., Kobilka, B.K. (2007). Nature 450, 383 – 387.
14. Wei, H., Ahn, S., Shenoy, S.K., Karnik, S.S., Hunyady, L., Luttrell, L.M., Lefkowitz, R.J. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100, 10782-10787.

## Abstract

THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2011. FOR STUDIES OF G – PROTEIN COUPLED RECEPTORS

Ana MIJUŠKOVIĆ, Mihajlo B. SPASIĆ

Institute for Biological Research “Siniša Stanković”, University of Belgrade.

Two American scientists Robert J. Lefkowitz and Brian K. Kobilka won the 2012 Nobel Prize in Chemistry. They were awarded "for groundbreaking discoveries that reveal the inner workings of an important family of such receptors: G-protein-coupled receptors," said the academy in a statement, adding that the studies by Lefkowitz and Kobilka are crucial for understanding how G-protein-coupled receptors function. Fine-tuned communication between individual cells is a prerequisite for maintaining homeostasis within a living organism. Cells have the ability to process amounts of information conveyed to them by extracellular About a thousand genes code for such receptors, for example, for light, flavor, odor, adrenalin, dopamine and serotonin and about half of all medications achieve their effect through GPCRs. Unfortunately for a long time, it wasn't possible to study the detailed structure of GPCRs because of the great difficulties in crystallizing them. This Nobel Prize continues the proud tradition of recognizing crystallographers who are among the most persistent and fearless of all scientists.



др Милена ЧАВИЋ, Институт за онкологију и радиологију Србије, Пастерова 14, 11000 Београд, Србија ([milena.cavic@ncrc.ac.rs](mailto:milena.cavic@ncrc.ac.rs))

## УЛОГА ЂЕЛИЈСКОГ СТАРЕЊА У РАЗВОЈУ И ТЕРАПИЈИ МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА

Старење (сенесценција) се дефинише као скуп свих промена и процеса у последњој фази животног циклуса и сматра се једним од најважнијих механизма који спречавају неконтролисану деобу ћелија. Најважнији фактори који узрокују физиолошко старење ћелије нераскидиво су повезани са развојем тумора и у њих се убрајају скраћивање теломера, тумор супресори, онкогени, механизми исправке оштећења ДНК, реактивне кисеоничне врсте, глукоза, протеини цитотоксичног шока итд. Старење ћелије има двојну улогу у туморигенези, заштитну и промотивну. С обзиром на то да туморске ћелије често развијају резистенцију на стандардни вид терапије која индукује апоптозу, алтернативни приступи индукције старења иако да ћелија претстане

да се дели се показао успешним у лечењу неких типова тумора.

### УВОД

Старење (сенесценција) се дефинише као скуп свих промена и процеса у последњој фази животног циклуса и сматра се једним од најважнијих механизма који спречавају неконтролисану деобу (пролиферацију) ћелија. Примарно старење је условљено генетским, непроменљивим факторима који зависе од саме врсте, док је секундарно старење резултат бројних фактора околне средине.

Ђелијско старење је први пут описано као стање престанка раста фибробласта<sup>а)</sup> у култури, касније и

<sup>а)</sup> Фибробласти су најзаступљеније ћелије везивног ткива које синтетишу ванћелијски матрикс и колаген, основне потпорне структуре животињских ткива.