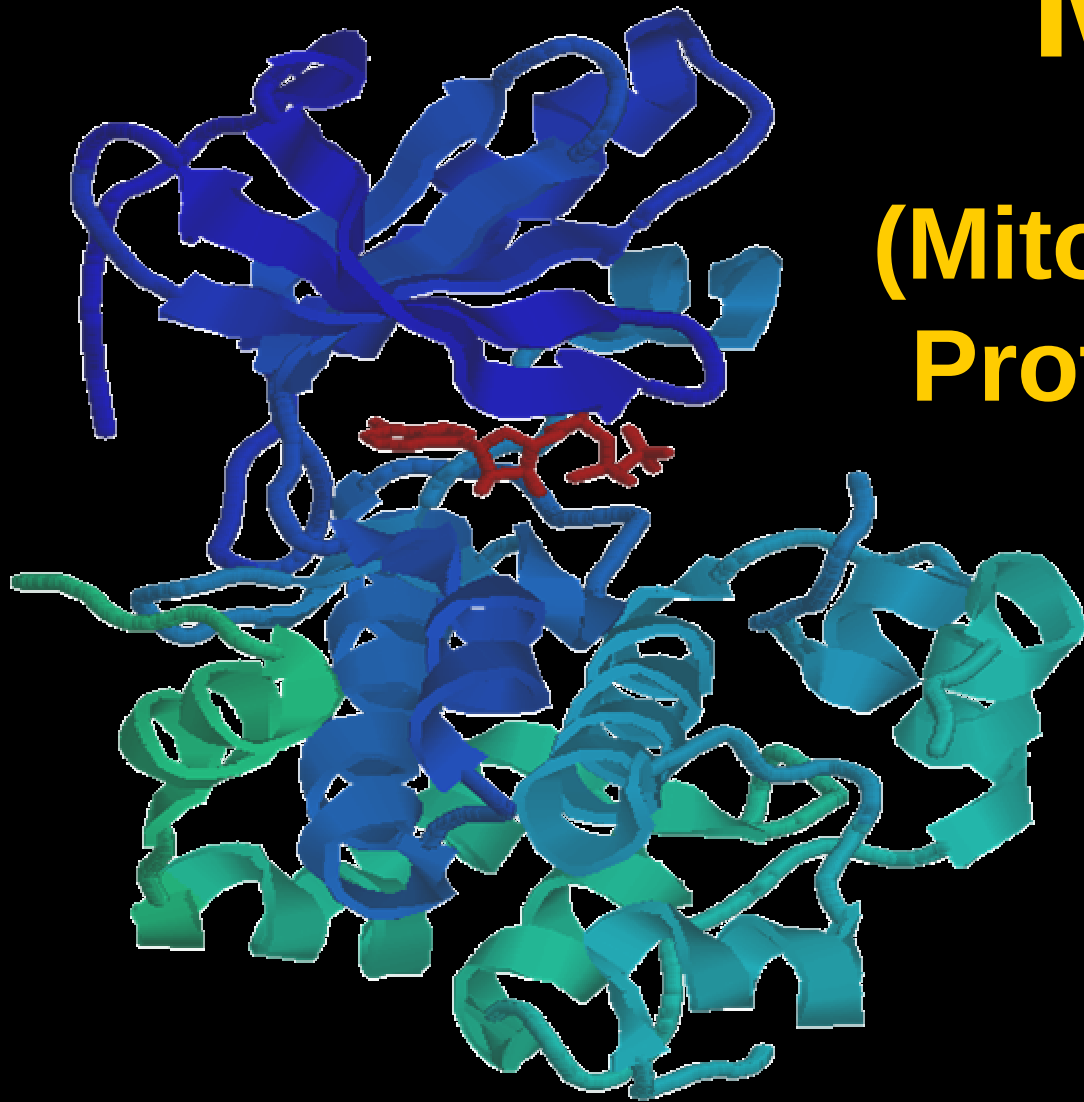


MAPKs

(Mitogen Activated
Protein Kinases)



Anna Arnal

Nicolás Herranz

Eva Mercé

Emma Puighermanal

Sergi Regot

Introducció

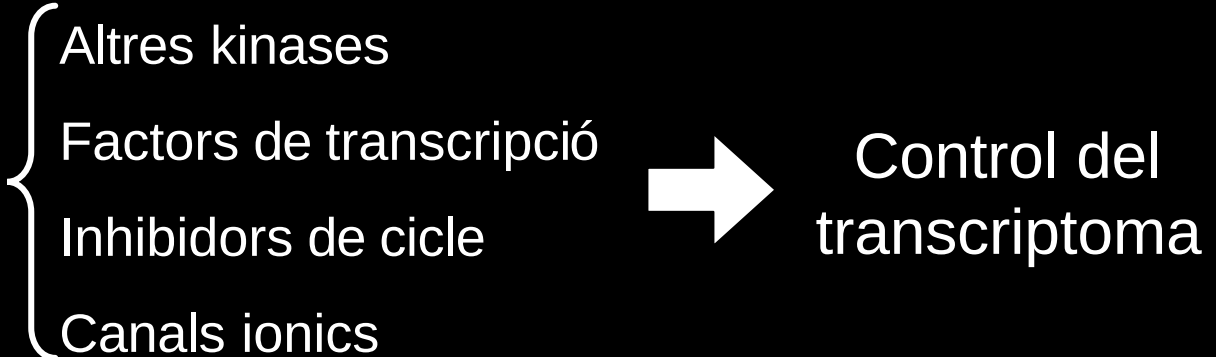
- MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinases)

- Representen vies d'**amplificació** de senyals externes

Receptor → MAPKKKK → MAPKKK → MAPKK → MAPK → MAPKAPK

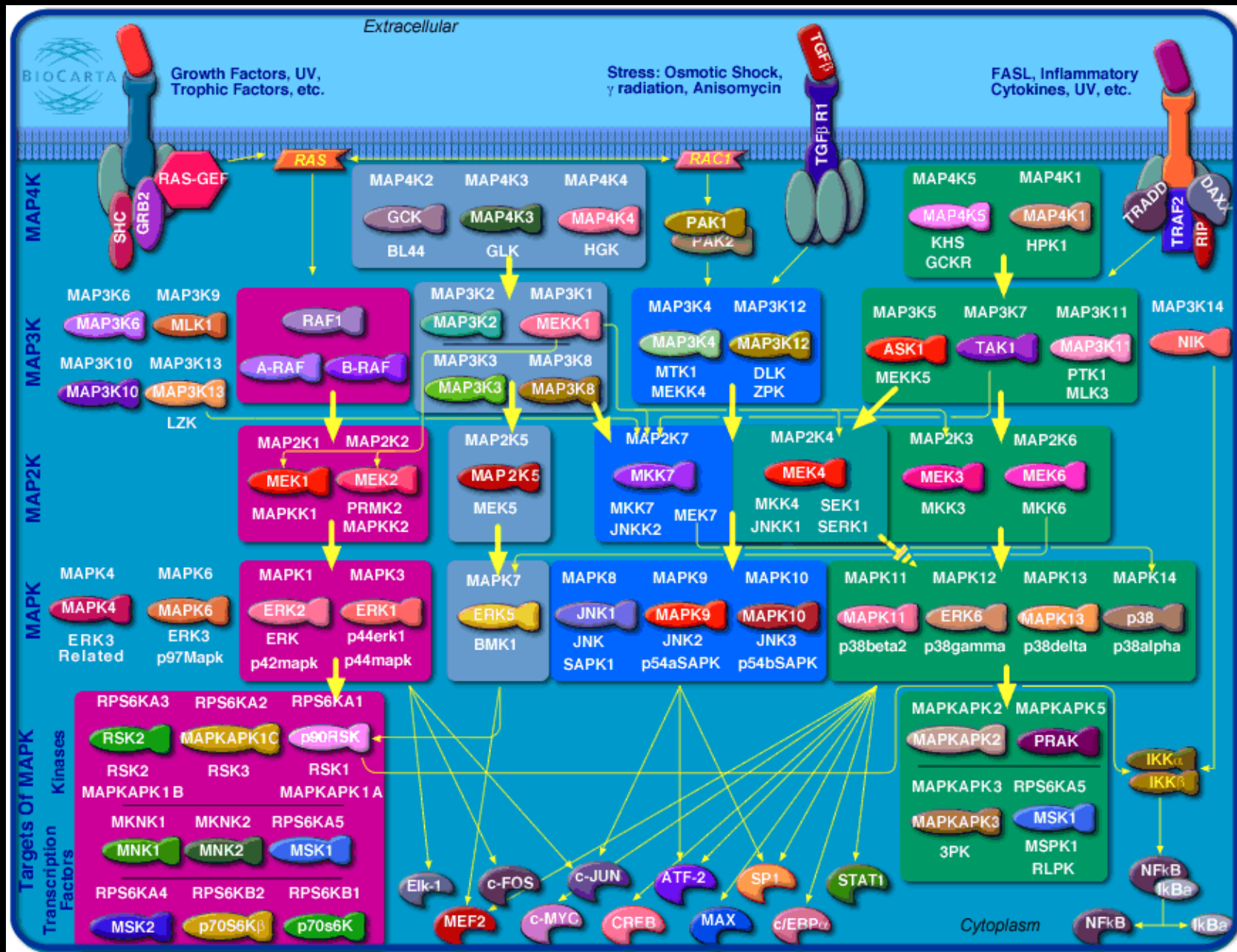
- Catàlisi de la transferència del fosfat gamma de l'adenosina trifosfat (ATP) a residus Ser/Thr en motius **Ser/Thr-Pro-X**

- Regulació per fosforilació/defosforilació (MapK Phosphatases)

- Fosforilació dianes: 
 - Altres kinases
 - Factors de transcripció
 - Inhibidors de cicle
 - Canals ionics→ Control del transcriptoma

- MAPKs Vs SAPKs → ERK (mitògens) vs JNK/p38 (estrès)

Via general de les MAP Kinases (mamífers)



Classificació

SCOP

- Classe: $\alpha + \beta$
- Plegament: Protein Kinase-like
- Superfamília: Protein Kinase-like
- Família: Protein Kinase, catalytic subunit
- Subfamília: Ser/Thr Kinases

MAP KKK

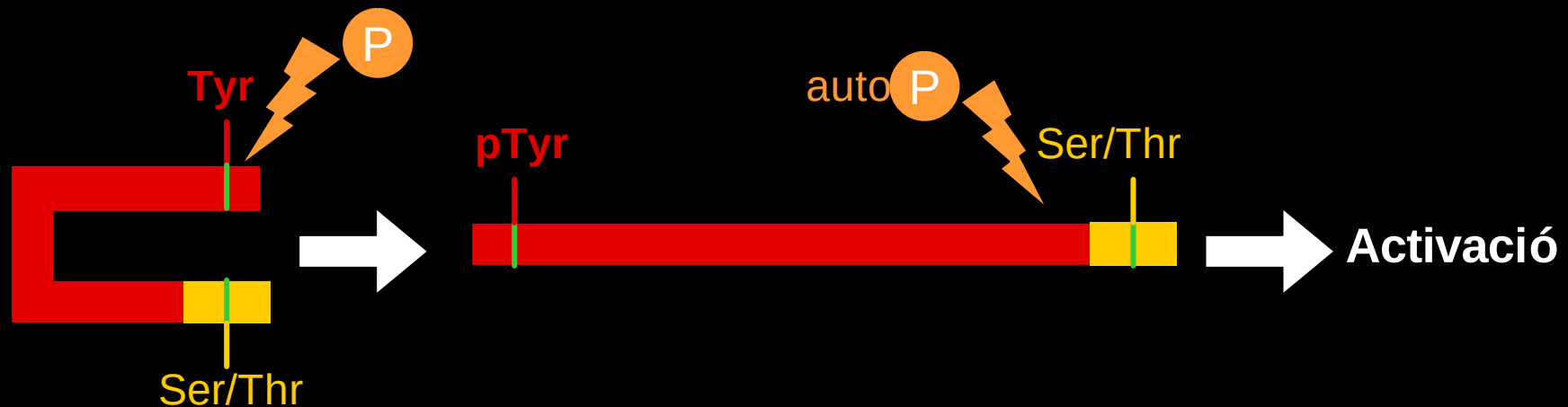
- **MAPKKK**

- Ser/Thr Kinases

- Tamany: ~1500 aa

- Paper de la Fosforilació (Tyr)

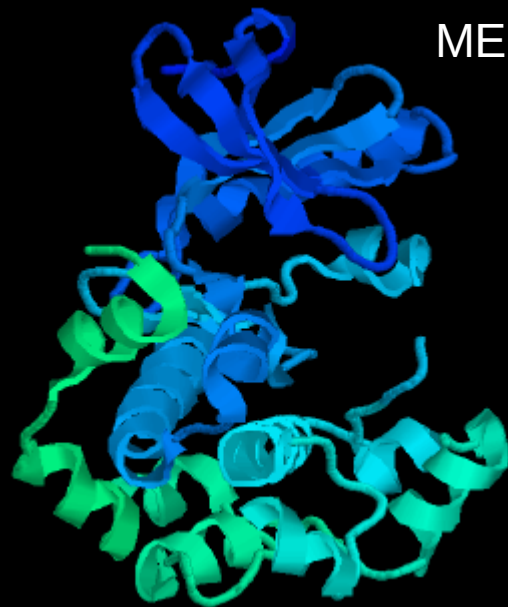
→ introducció de càrrega → canvi estructural → autoP (ser/thr) → Activa



MAP KK

- **MAPKK**

- Thr/Tyr Kinases
- Paper de la fosforilació (Ser/Thr) → introducció de càrrega → Activa
- Tamany: ~400 aa (en *Saccharomyces* >500 aa)
- Altres funcions (Scaffold Pbs2, Nuclear transport Byr)



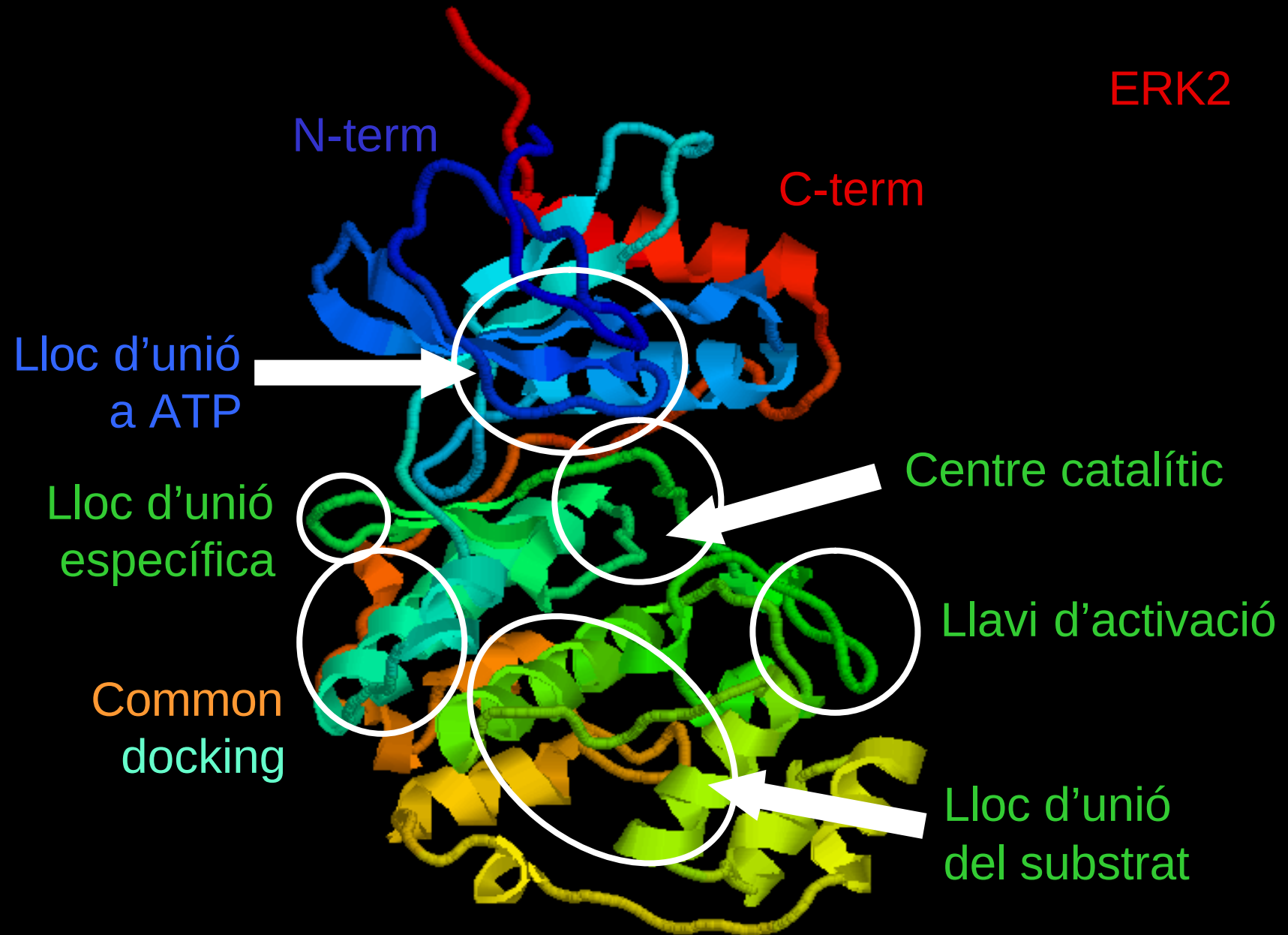
MAP K

- **MAPK**

- Prolin directed Ser/Thr Kinases (Motiu de P a p38 → P–Q–S/T–P–X)
- Paper de la fosforilació (Thr/Tyr)
→ canvi estructural per introducció del PO_3^- → Activa
- Tamany: ~360 aa (JNK com a excepció 460 aa)



Estructura general



Dominis principals

MAPK no tenen dominis de regulació (interacció prot-prot)

Control de l'activitat depèn del replegament de la proteïna per la fosforilació

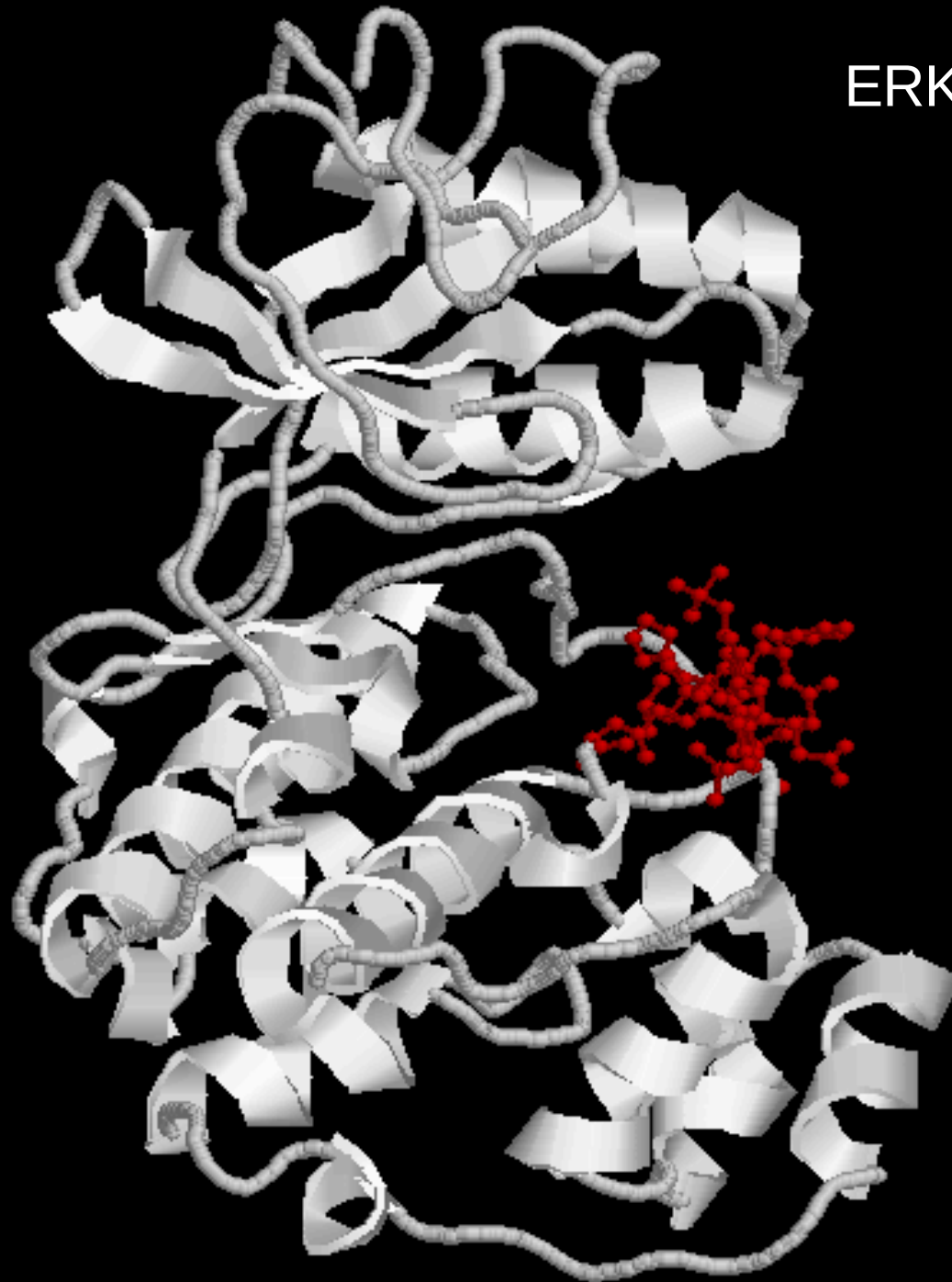
- Llavi d'activació: lloc de fosforilació
- Catàlisi: centre actiu i unió a ATP
- Docking: regions d'unió al substrat

Llavi d'activació: lloc de fosforilació

ERK2



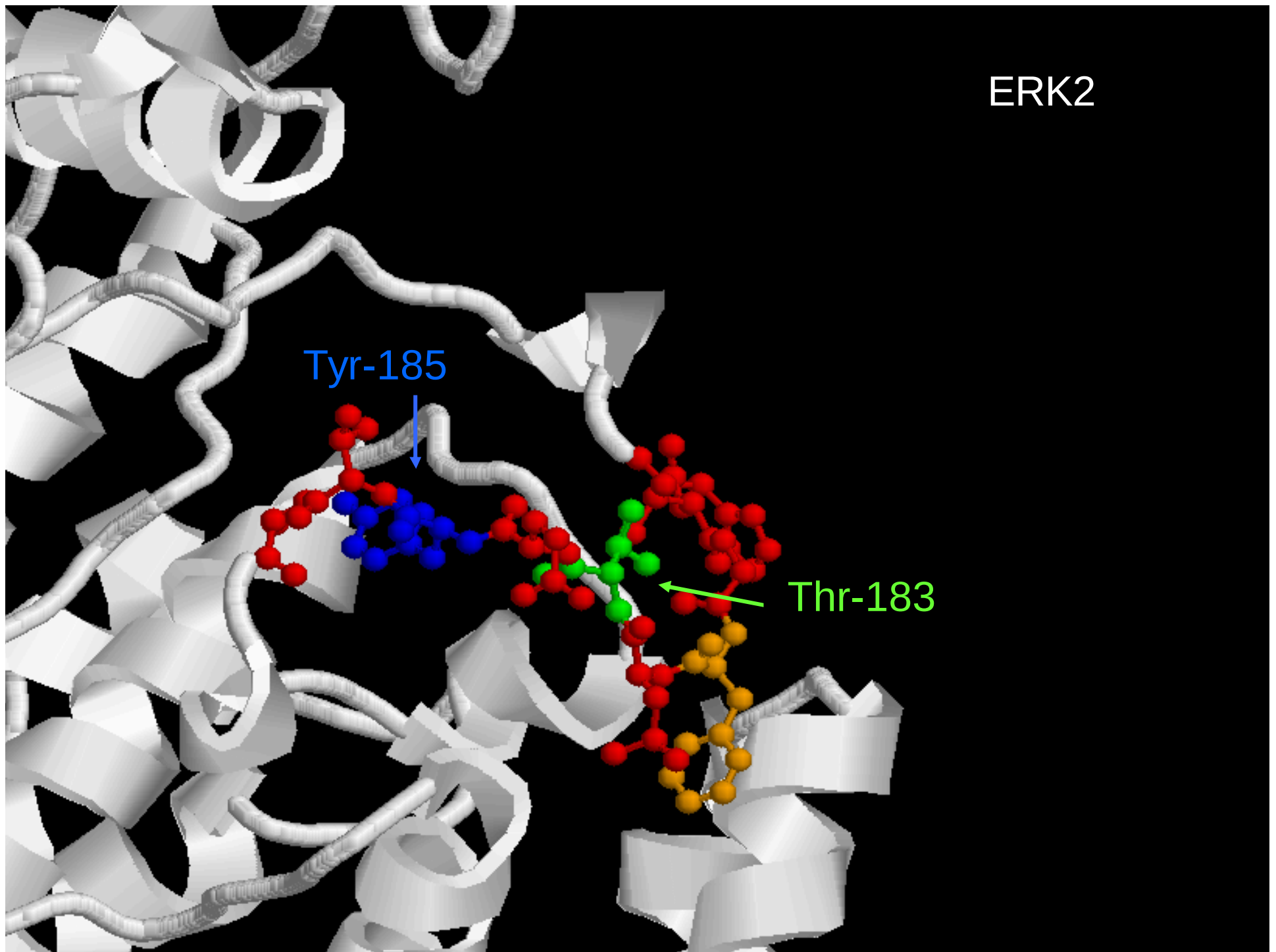
ERK2-P



ERK2

Tyr-185

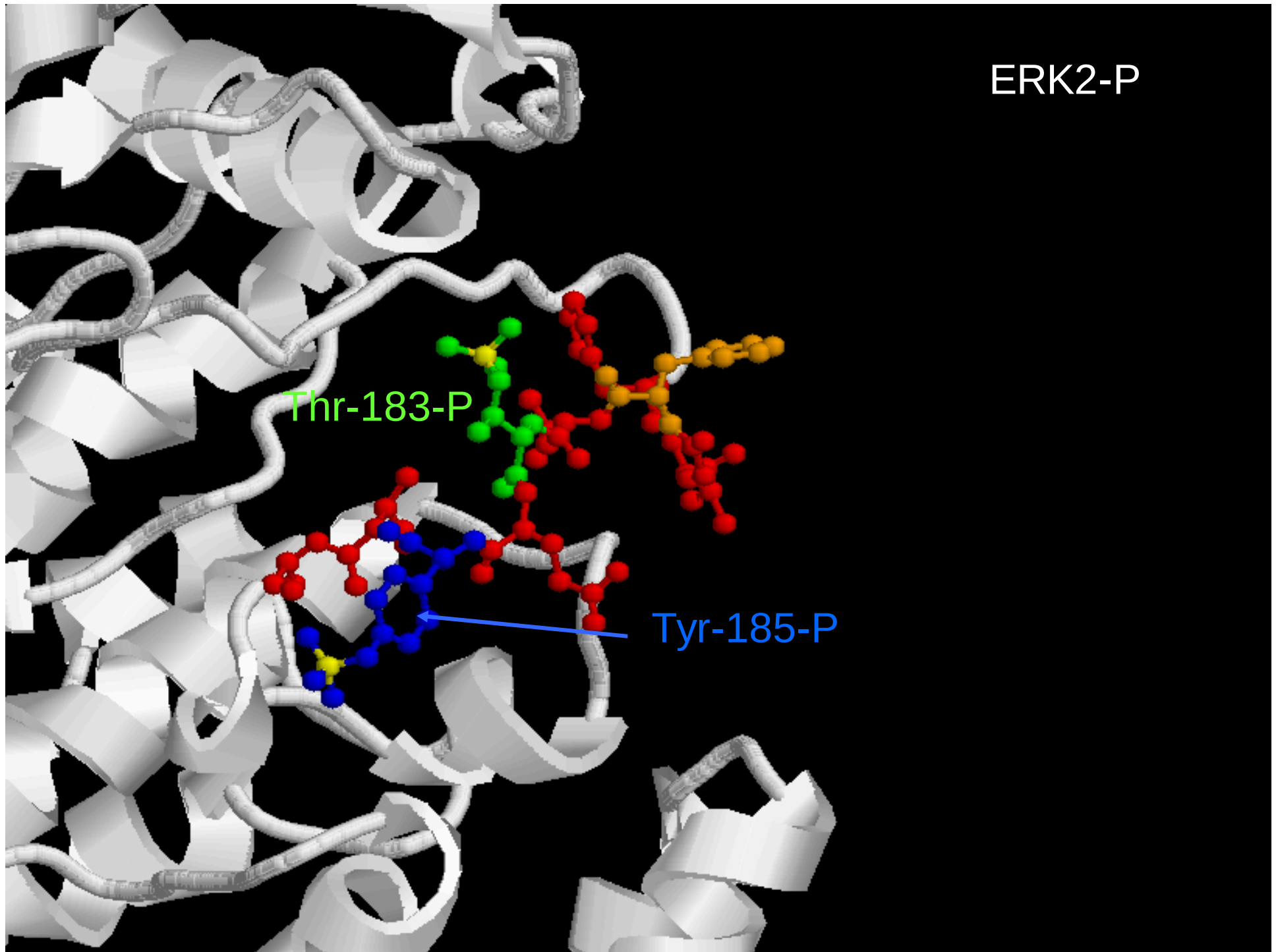
Thr-183



ERK2-P

Thr-183-P

Tyr-185-P



RMSD: 1.60

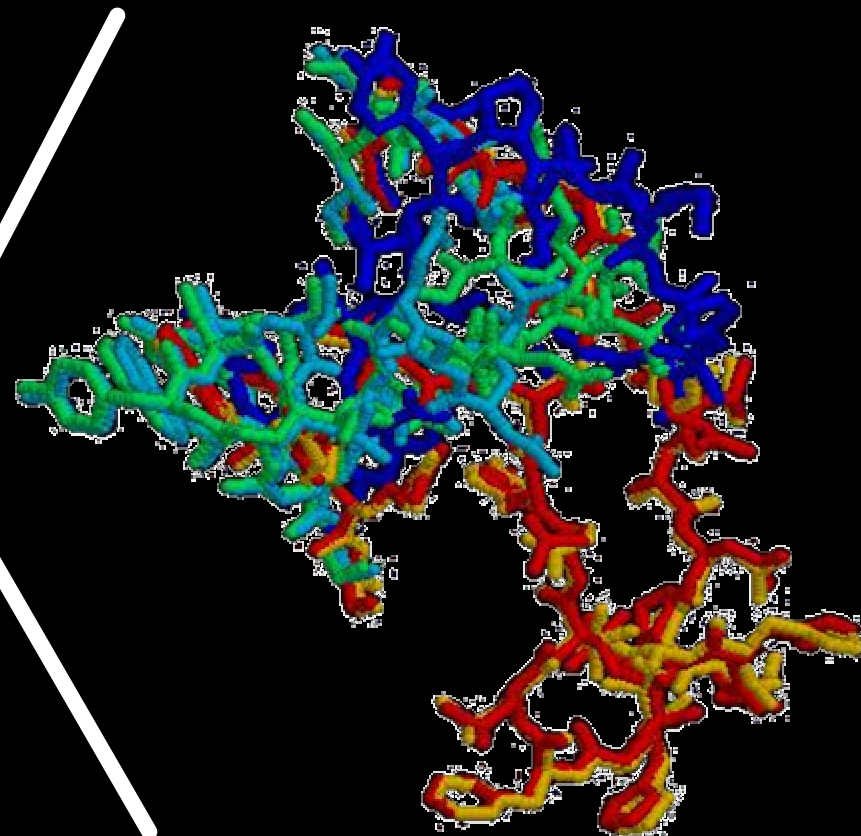
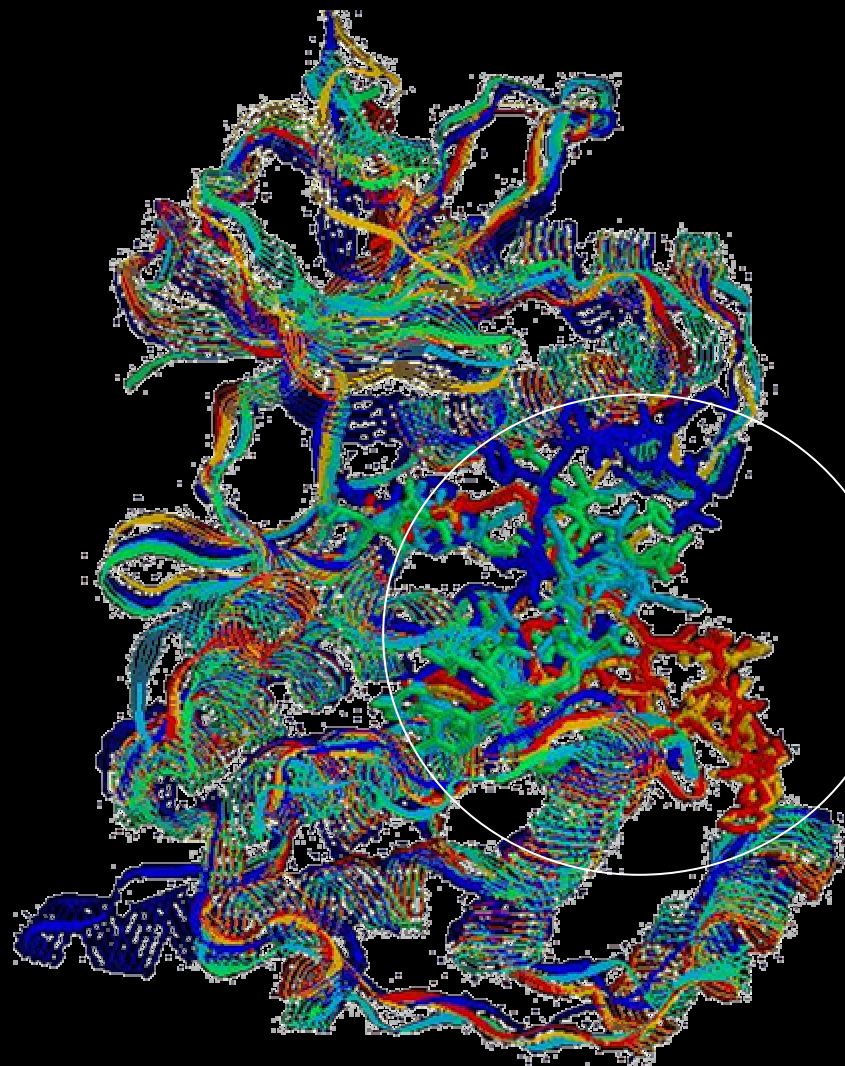
hERK2

hp38

JNK

ERK2

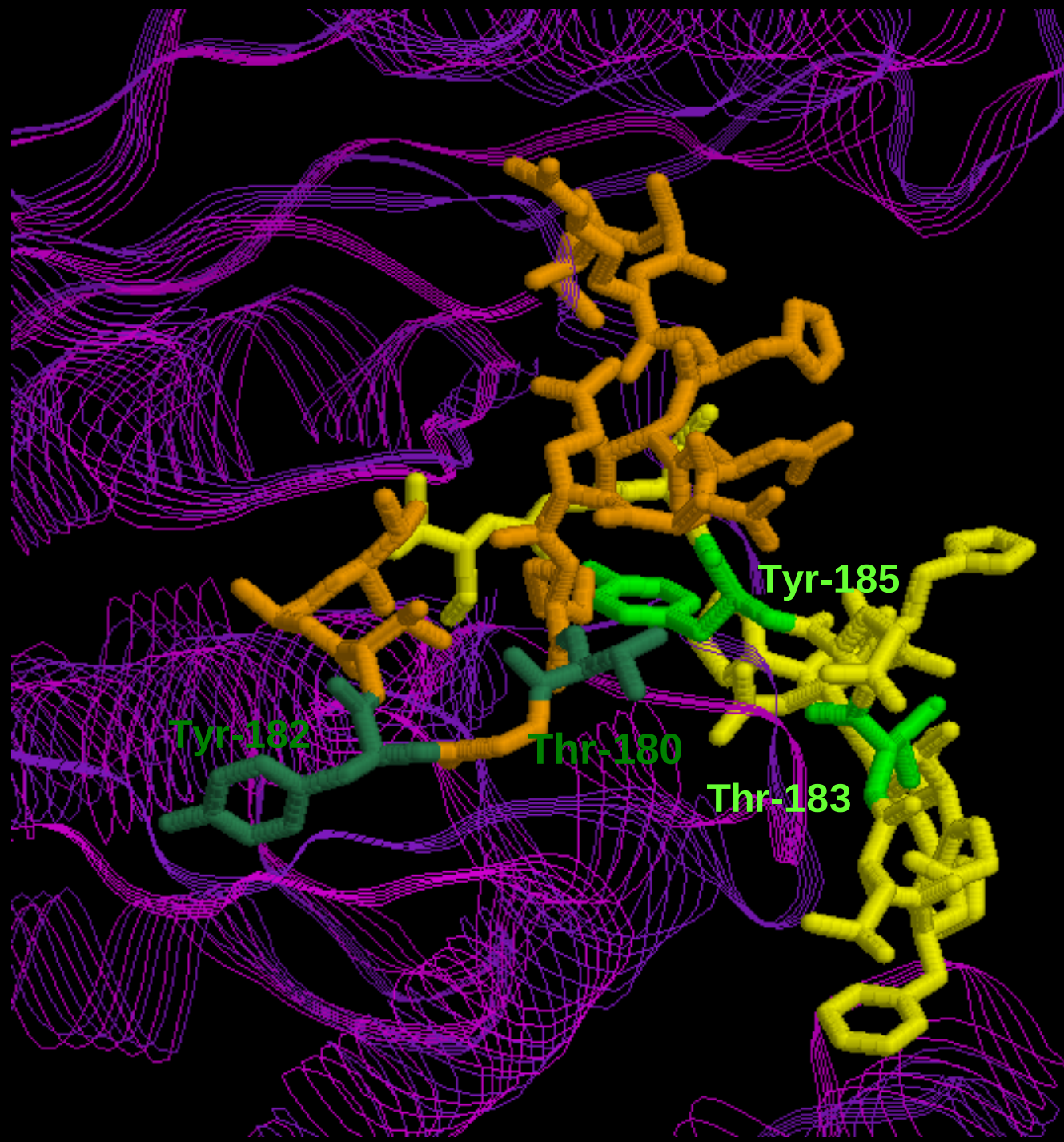
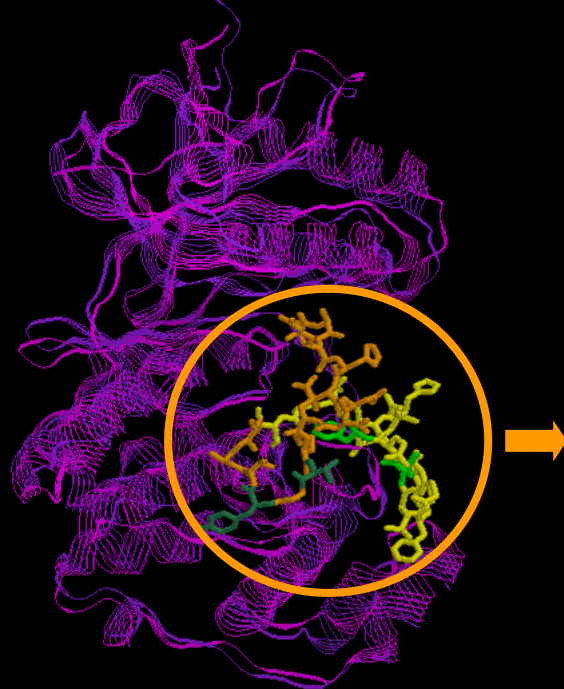
p38



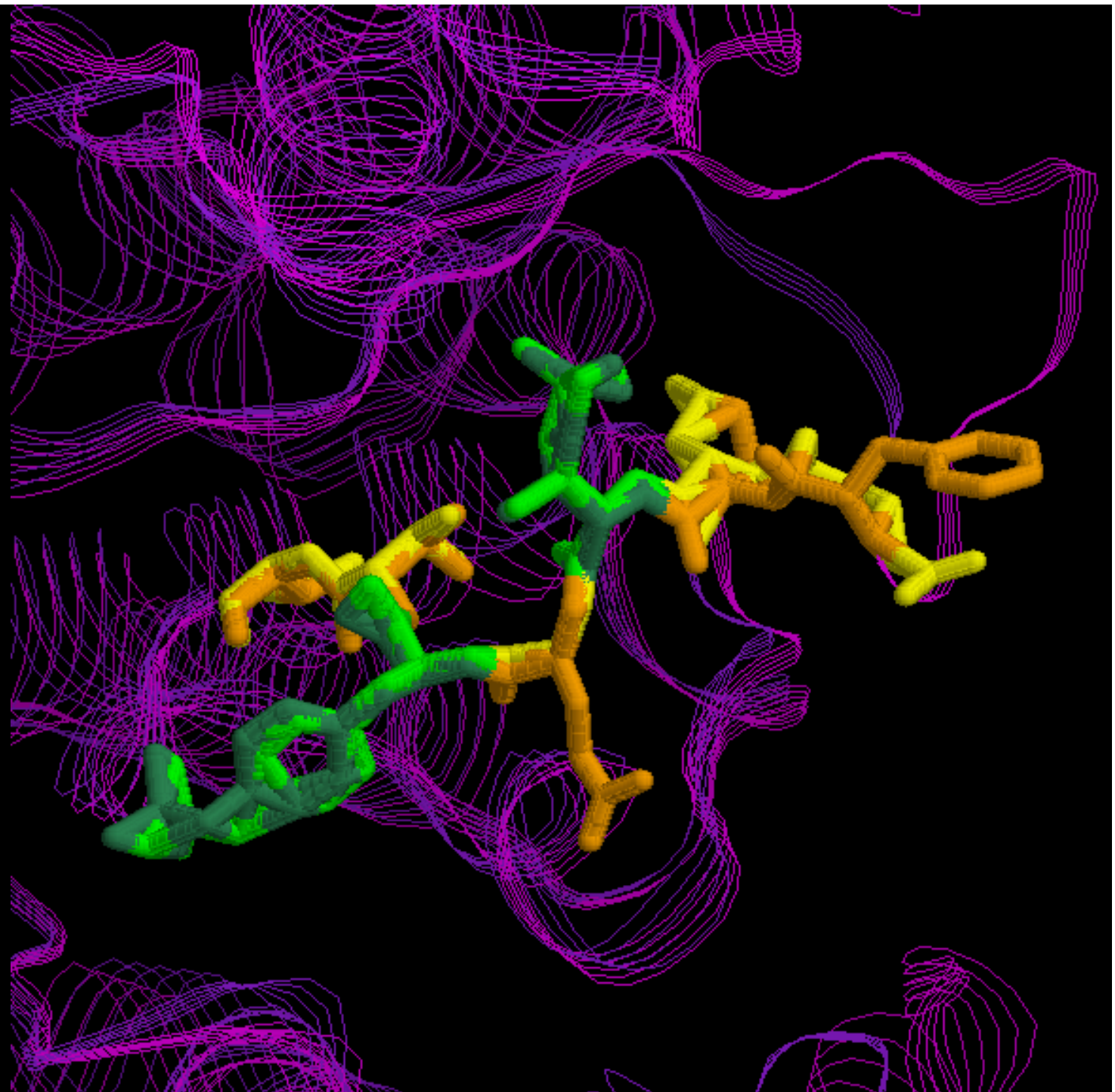
**p38
+
erk2**

Sc: 6.5

RMSD: 1.9



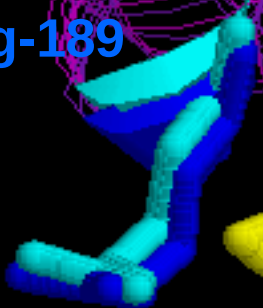
p38-P
+
erk2-P



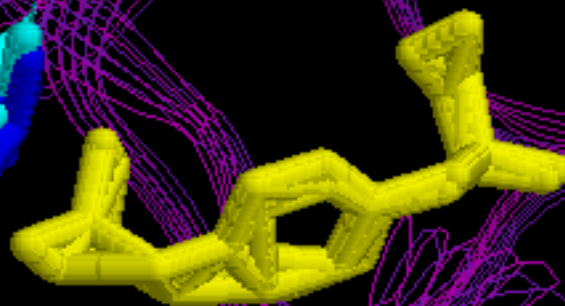
p38-P
+
erk2-P



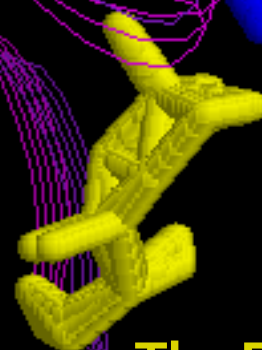
Arg-189



Tyr-P



Arg-170



Arg-176

Thr-P

Sc: 7.30 RMSD: 1.21

Arg-170

Arg-189

Arg-176

Arg-170

P38alfa

Jnk3

Erk2

p38B(dro)

Bsk

RL

Hog1

Fus3

Std2

```

AF..HT-----DDEMTGYVATRWRAPE
AF..TA-----GTSFMMTP-----YVVIRYYRAPE
AF..VADPDHDHTGFLTEYV-----ATRWRAPE
AF..PA---E-----S-----EMTGYVATRWRAPE
AF..TA-----GTTFMMTP-----YVVIRYYRAPE
AF..IADPEHDHTGFLTEYV-----ATRWRAPE
AF..IQ-----DPQMTGYVSTRYYRAPE
AF..IIDESAADNSEPT-GQ-----QSGMTEYVATRWRAPE
AFGYSENPVE-NSQFLTEYV-----ATRWRAPE

```

Arg-189

Arg-189

Thr-P

Tyr-P

p38-P

+

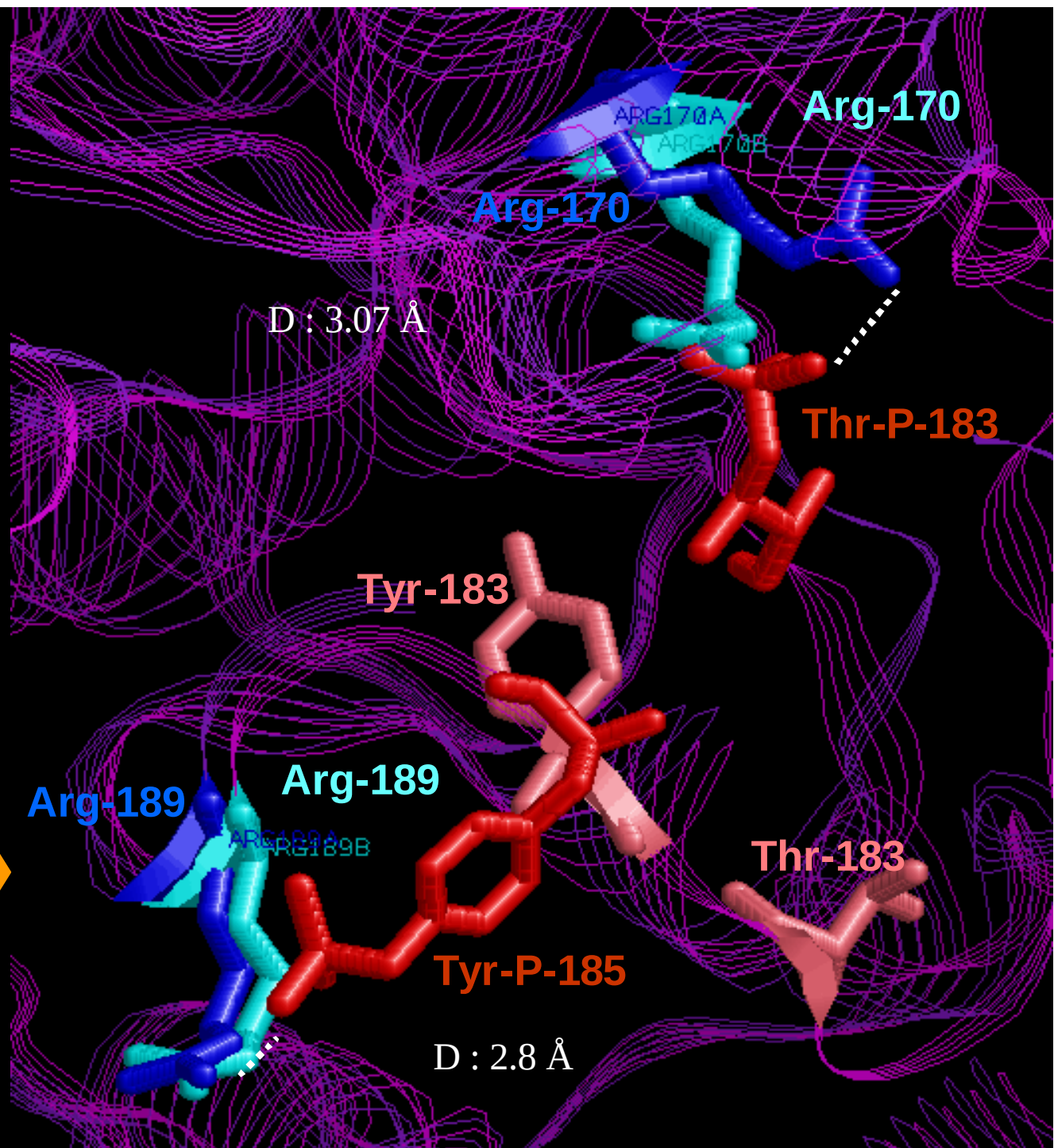
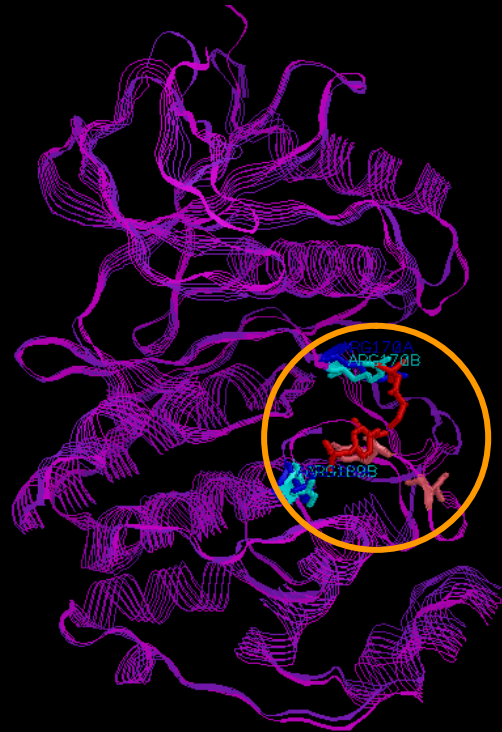
erk2-P

Sc: 7.30 RMSD: 1.21

erk2
+
erk2-P

Sc: 8.2

RMSD: 0.96



ERK2

Asp-165

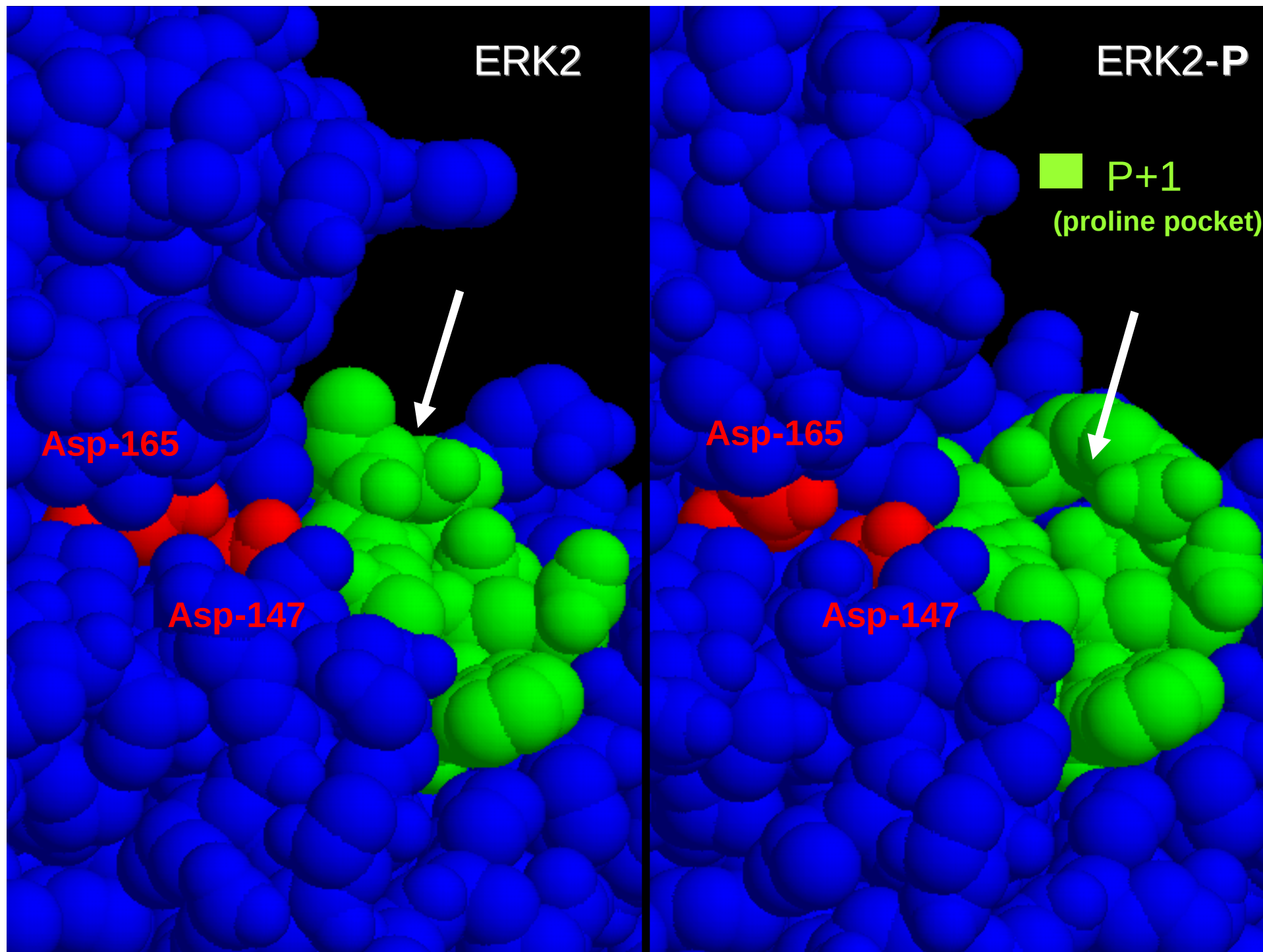
Asp-147

ERK2-P

■ P+1
(proline pocket)

Asp-165

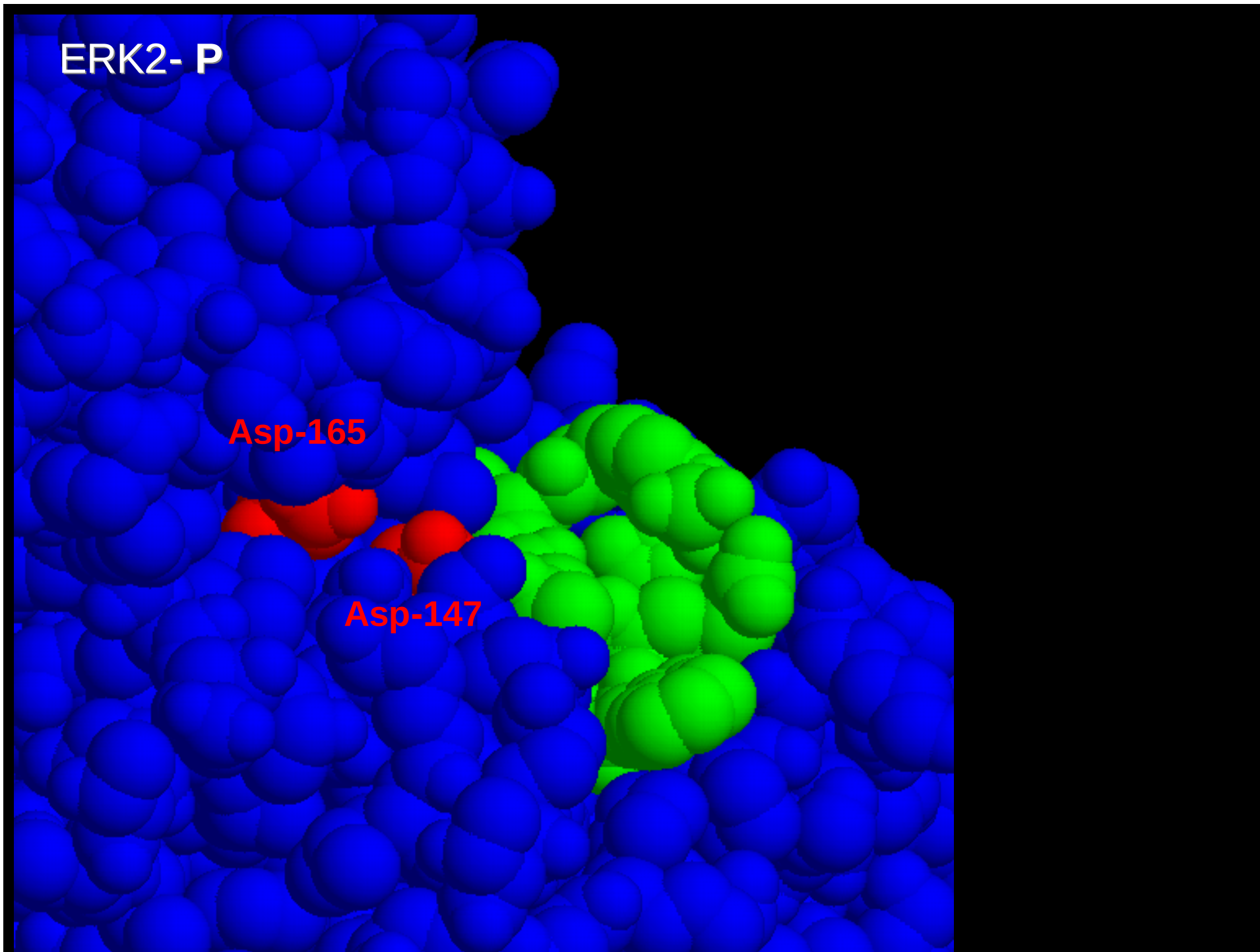
Asp-147



ERK2- P

Asp-165

Asp-147



ERK2- P

MapKap
(target)

Asp-165

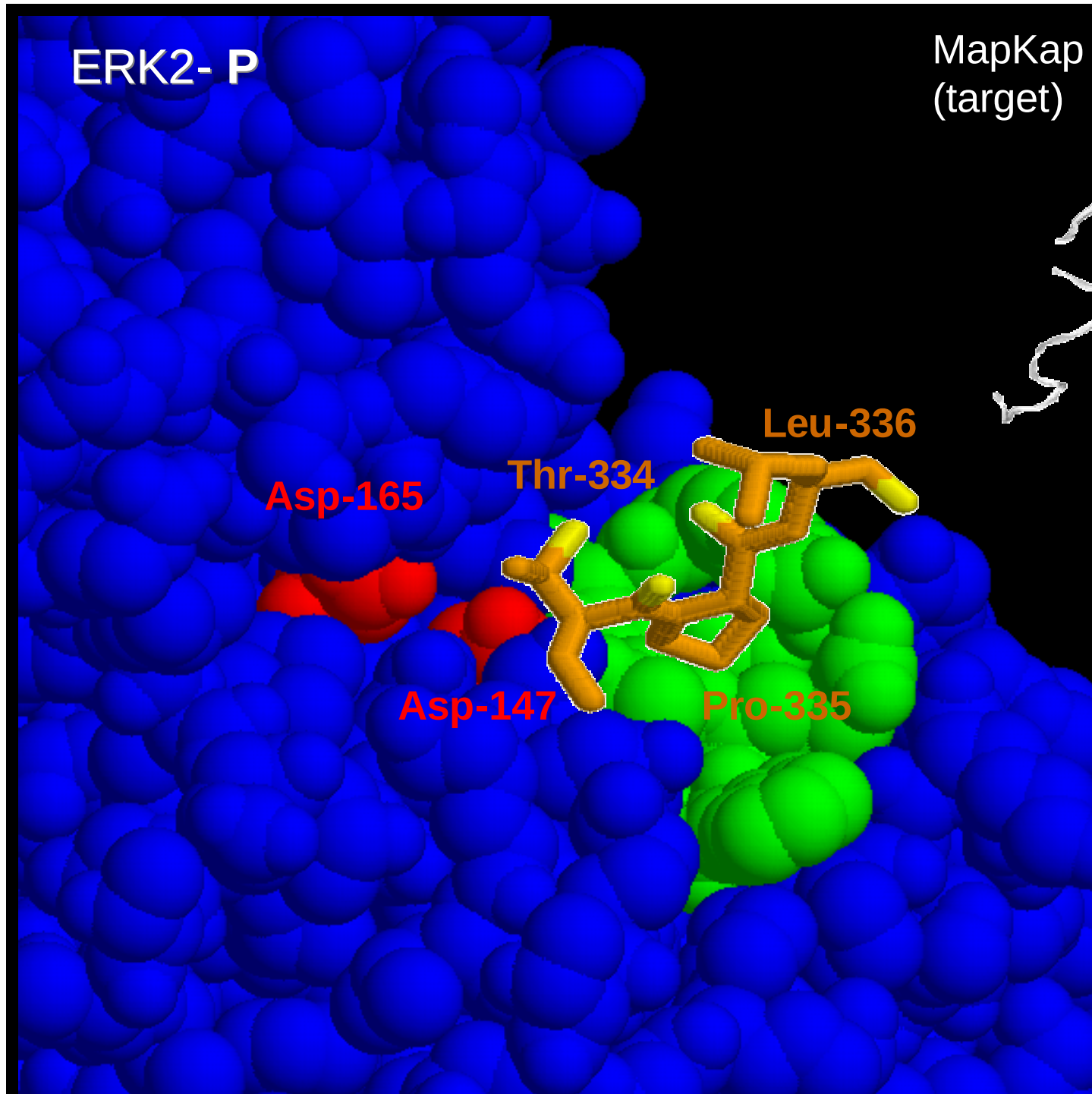
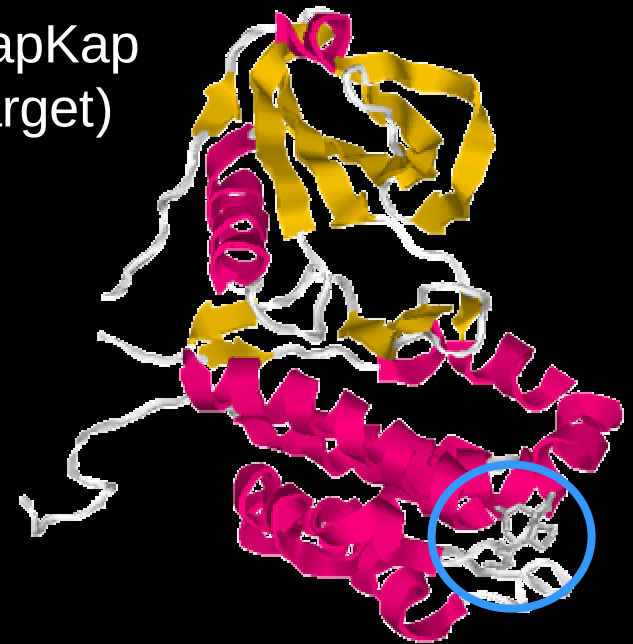
Thr-334

Leu-336

Asp-147

Pro-335

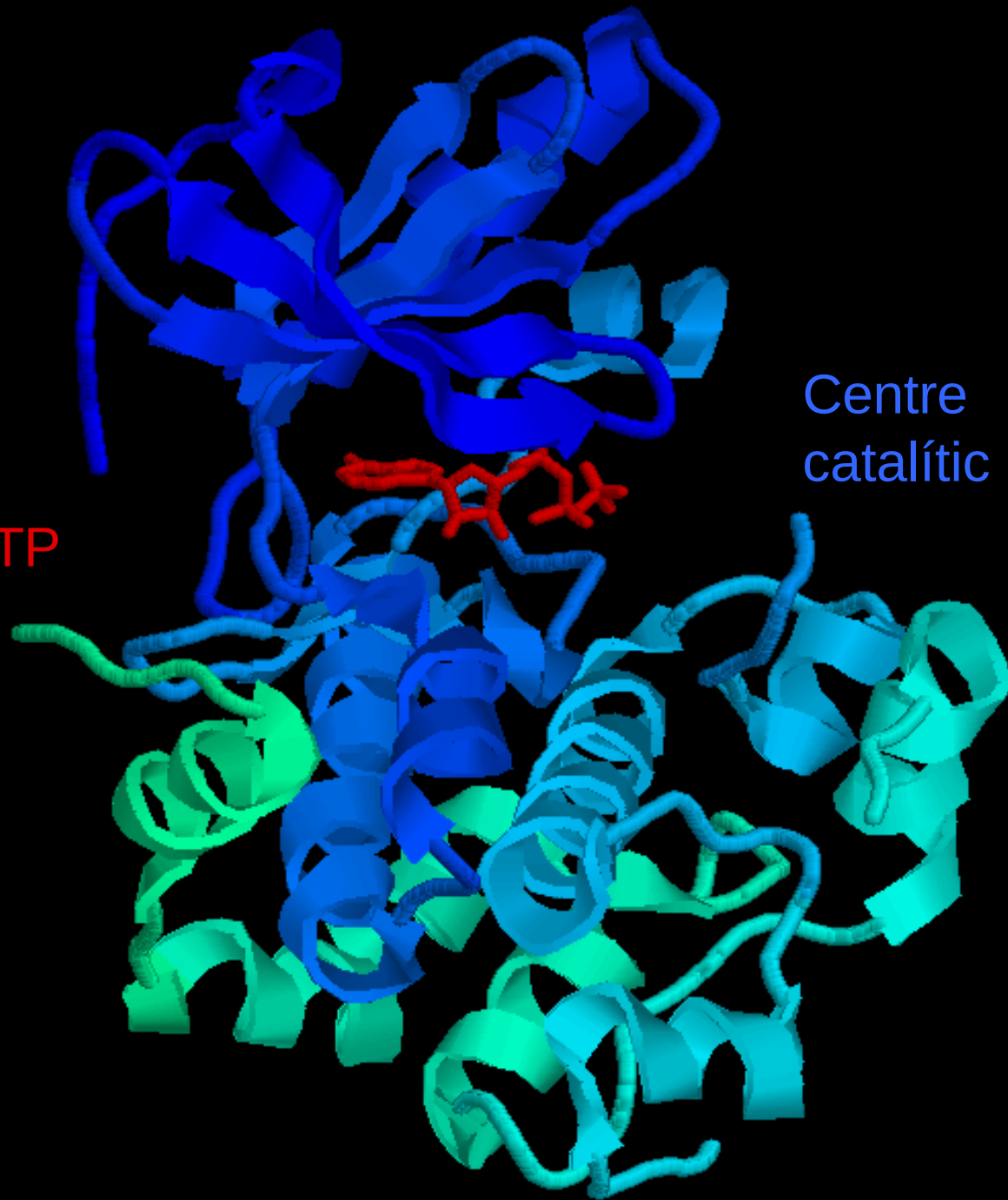
■ P+1
(proline pocket)



Catàlisi: centre actiu i unió a ATP

ATP

Centre
catalític



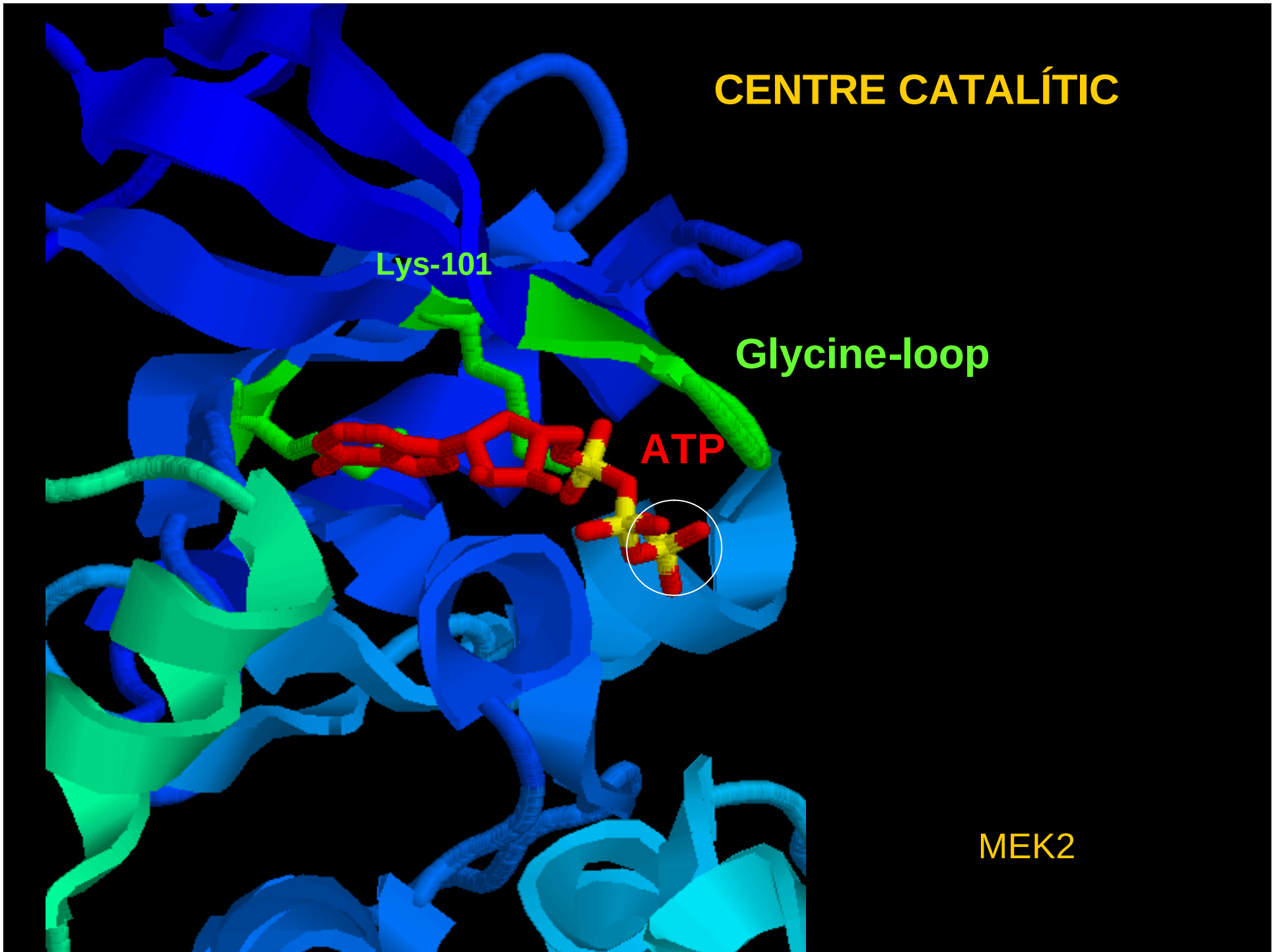
CENTRE CATALÍTIC

Lys-101

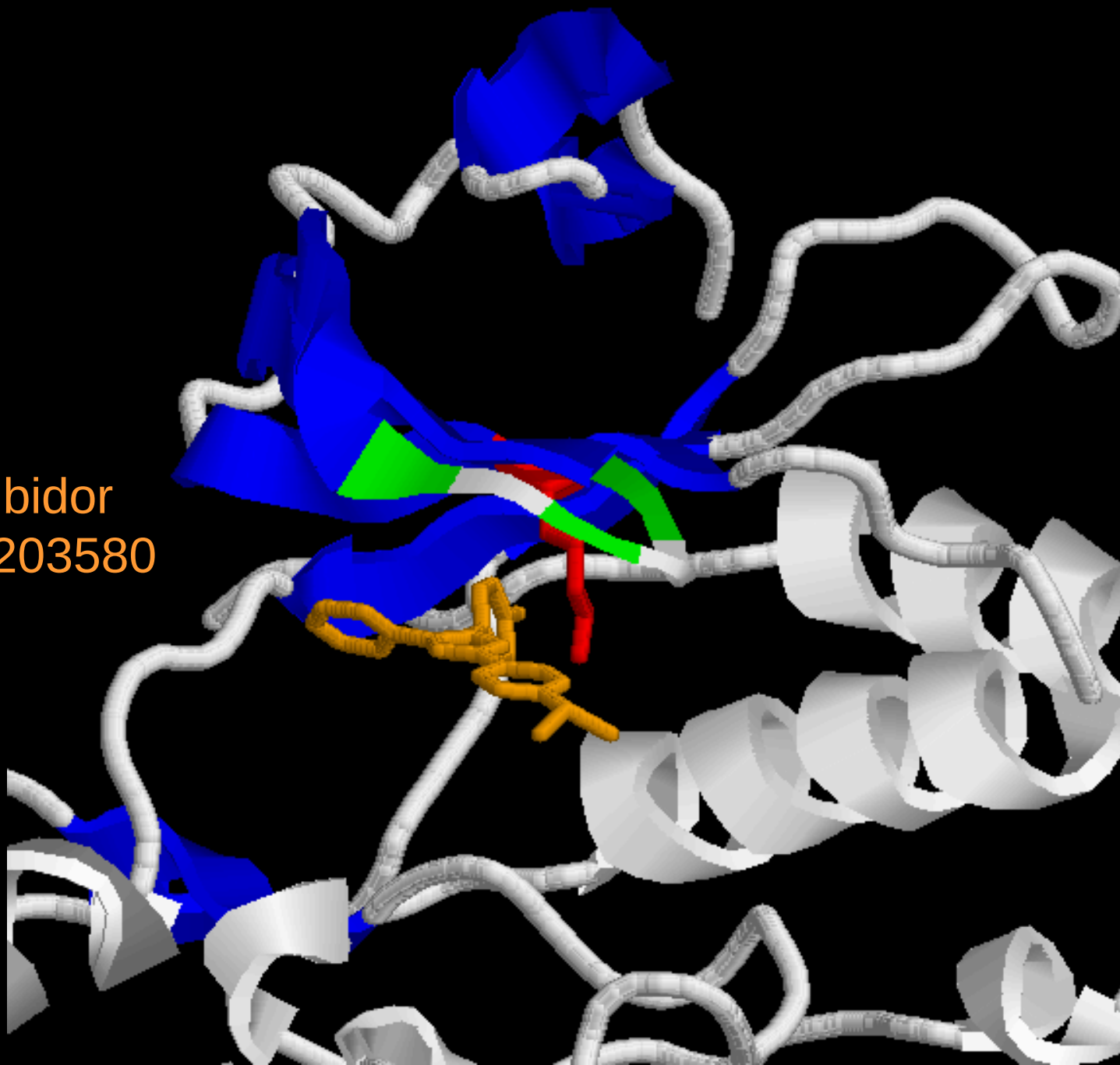
Glycine-loop

ATP

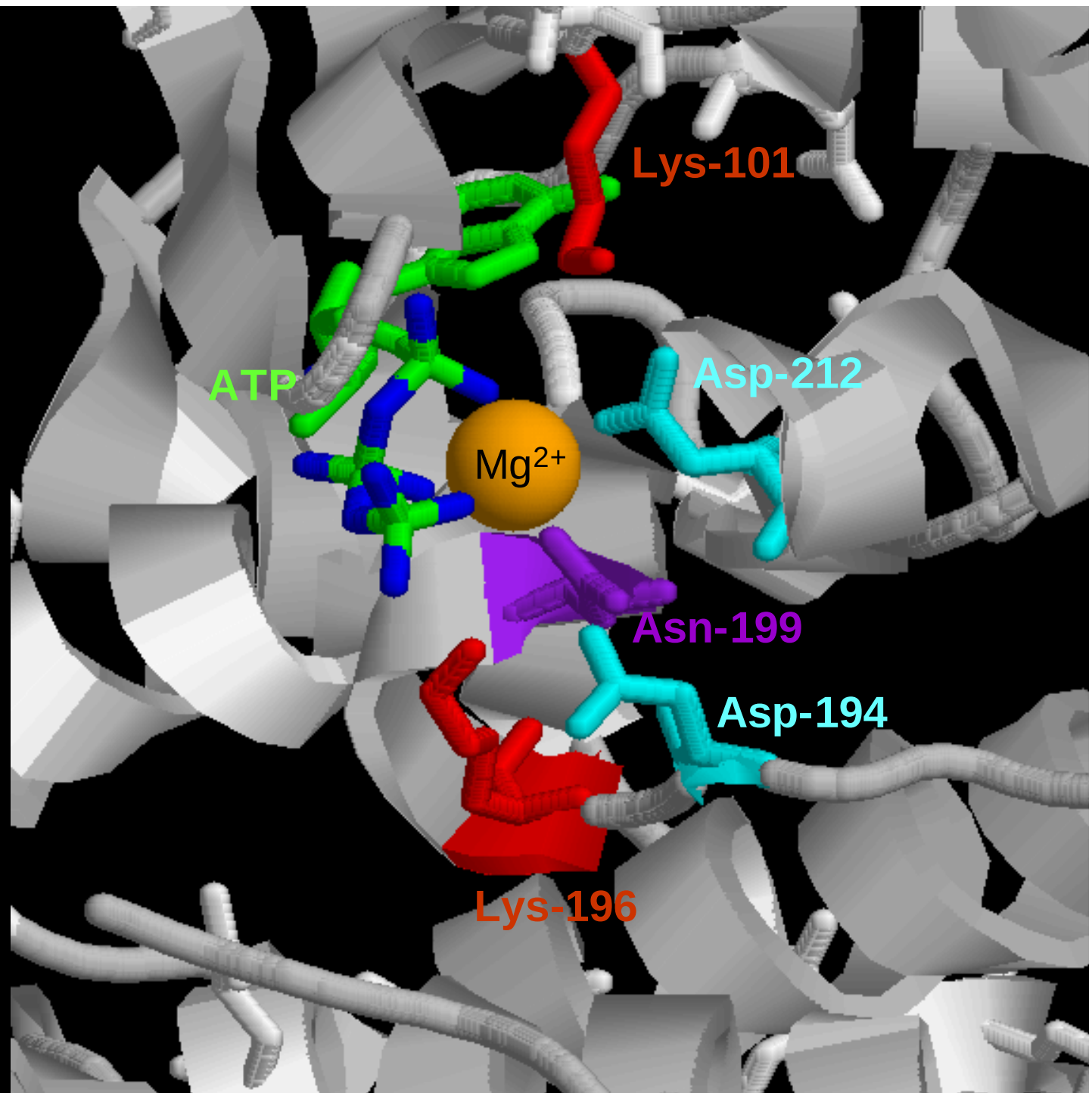
MEK2



Inhibitor
SB203580



MEK2

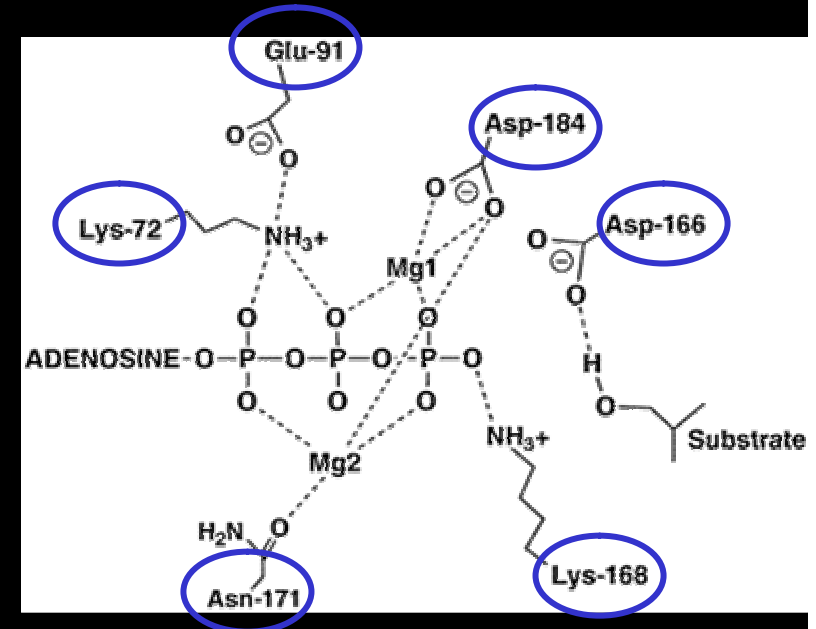


CATÀLISI

Glycine rich loop

YQNLSPVGS-GAYGSVCAAFDTK-TGLRVAVKKLSRPF-
YTDTKVIGN-GSFGVVYQAKLCD-SGELVAIKK-VLQG-
YQNLKPIGS-GAQGIVCAAYDAVL-DRNVAIKKLSRPF-
YTNLSYIG--**+**YGMVCSAYDNVN-KVRVAIKKI-SPF-
YTRFEKIGQ-GASGTVYTAMDVA-TGQEVAIR-QMNLO-
-----GR-GEFGIVHRCVETS-SKKTYSMAK-FVKVK-
Y-ECVAEIGEGAYGKVFKARDLKNNGRFVALKR-VRVQ-

Lys-72



Asp-166 Asn-171

QILRGLKYYIHSADIIHRDLKPSNLAVN-E..DCELKILDFGL
QLFRSLAYIHSFGICHRDIKPQNLLDPD..TAVLKLCDFG-
QMLCGIKHLHSAGIIHRDLKPSNIVVK-S..DCTLKILDFGL
QILRGLKYYIHSANVLHRDLKPSNLLN--..TTDLKICDFGL
ECLQALEFLHSNQVIHRDIKSDNILL-GM..DGSVKLTDF--
QVCEALQFLHSHNIGHFDIRPENIIYQ-TrsSSTIKIIEFG-
QLLRGLDFLHSHRVVHRDLKPENIIYQ-TrsSSTIKIIEFG-

Asp-184

Glu-91

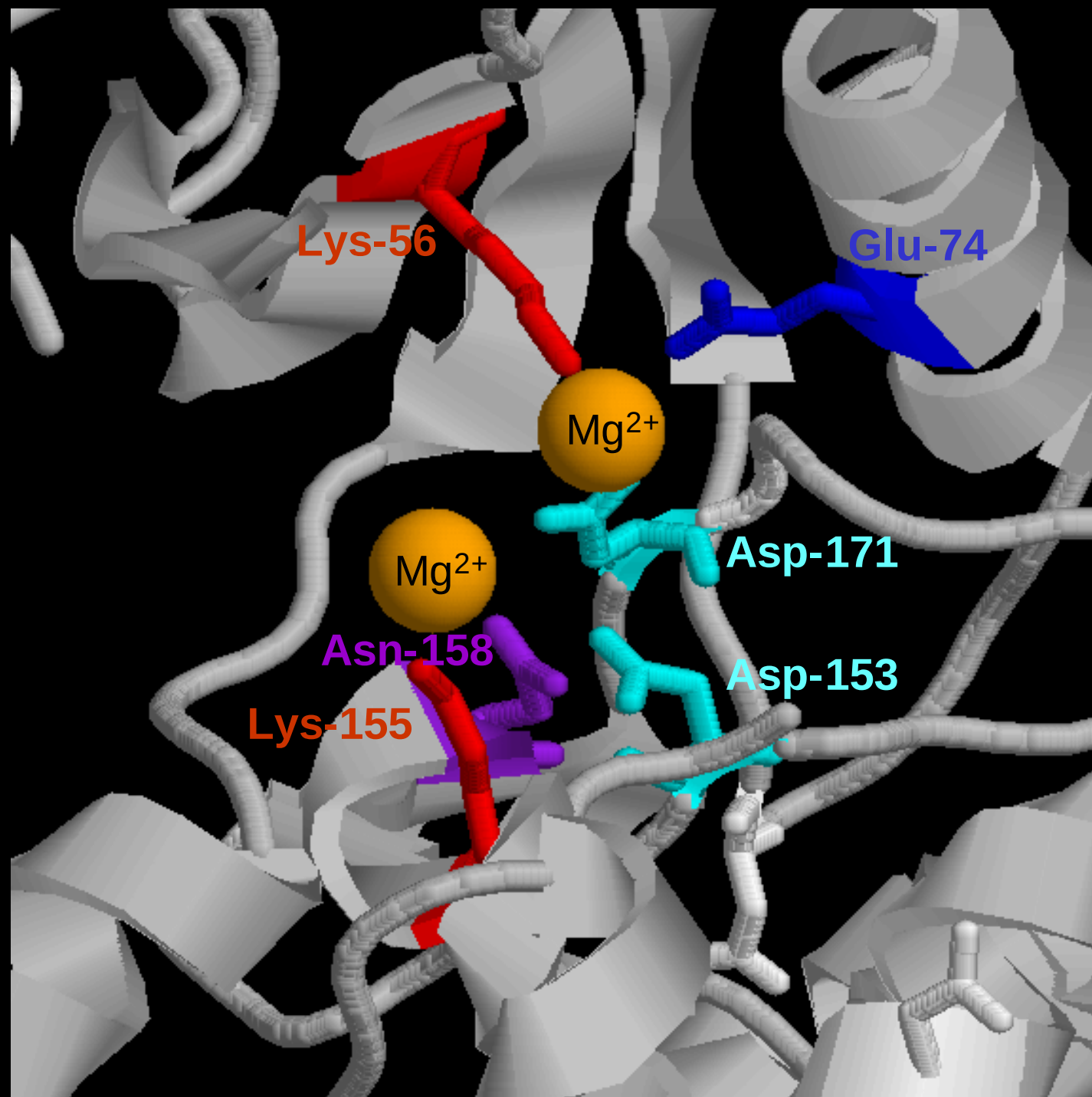
RTYRELRLLLKH-M. **P38 (Mk)**
FKNRELQIMR-K. **Gsk-3β**
RAYRELVLMKC-V. **Jnk3(Mk)**
RTLREIKILLR-F. **Erk2(Mk)**
LIINEILVMR-E. **Pak1**
----EISILNI-A. **Titin**
STIREVAVLRHLEt **Cdk6**

Lys-168

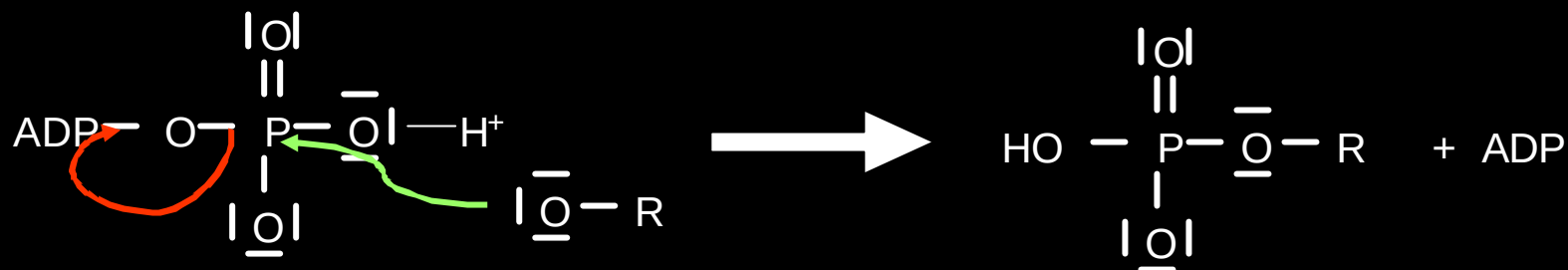
RMSD: 1.83

SC: 6

p38-P



Transferència del P-gamma

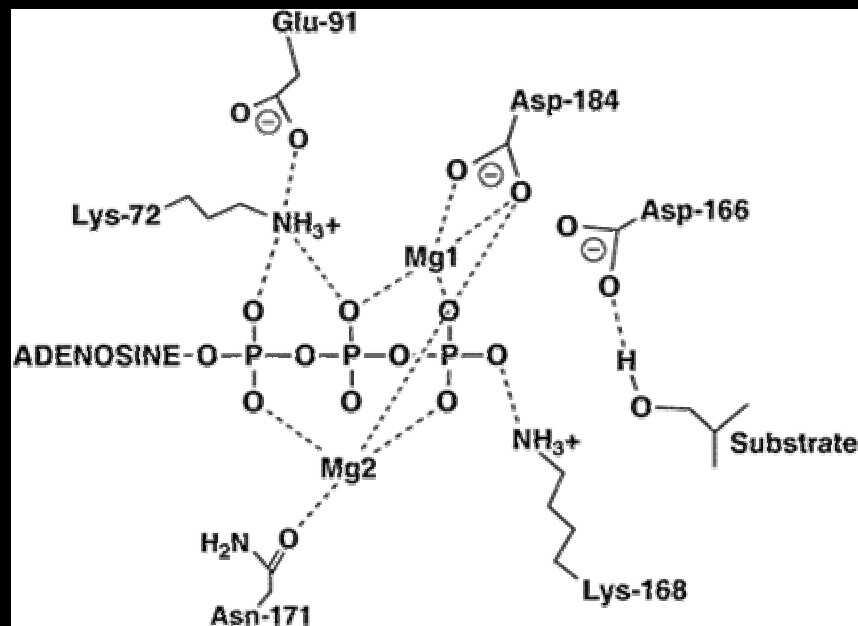
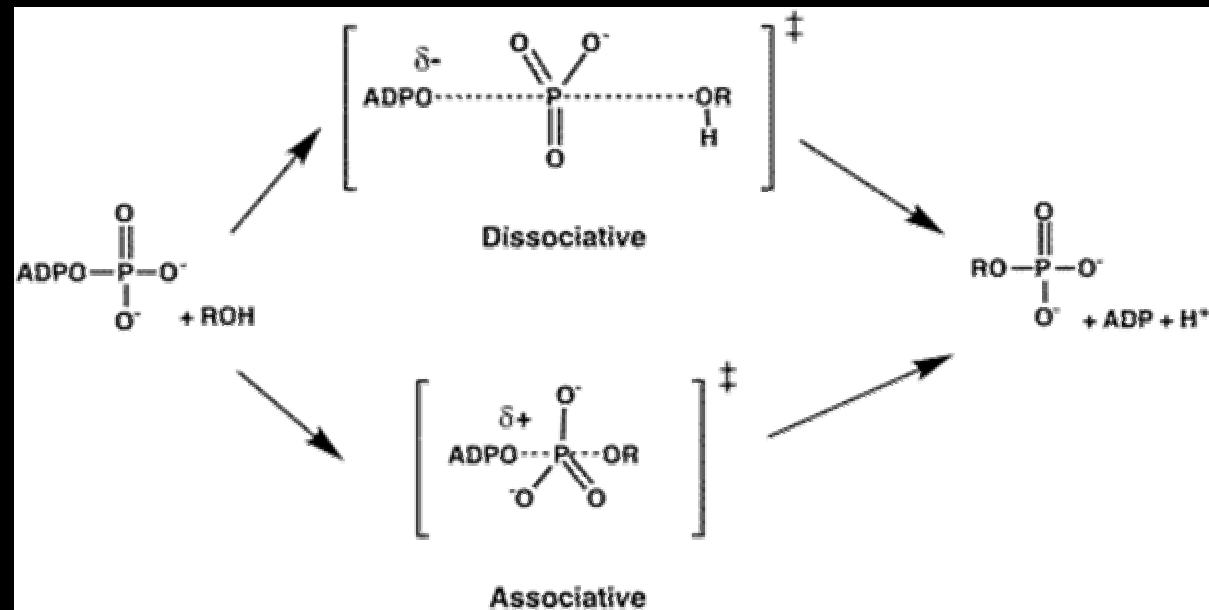


- Ambient favorable al canvi de pKas → transferència del H⁺ de l'OH
- Atac nucleofílic del O del alcohol al P
- Reorganització electrònica amb alliberament de l'ADP+P

Teoria associativa → 1er atac, 2n reorganització → P pentacoordinat

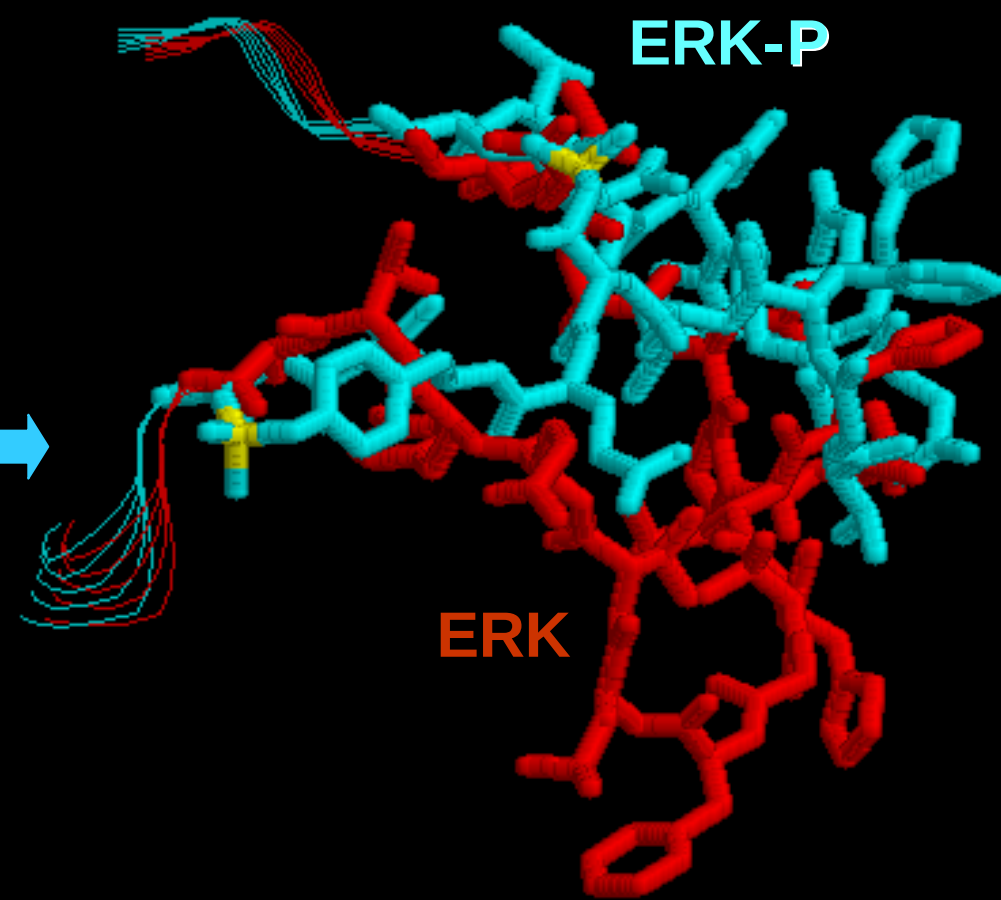
Teoria dissociativa → 1er reorganització, 2n atac → P tricoordinat

Transferència del P-gamma



Aquestes estructures reflexen casos extrems

Un estat de transició pot incorporar aspectes dels dos

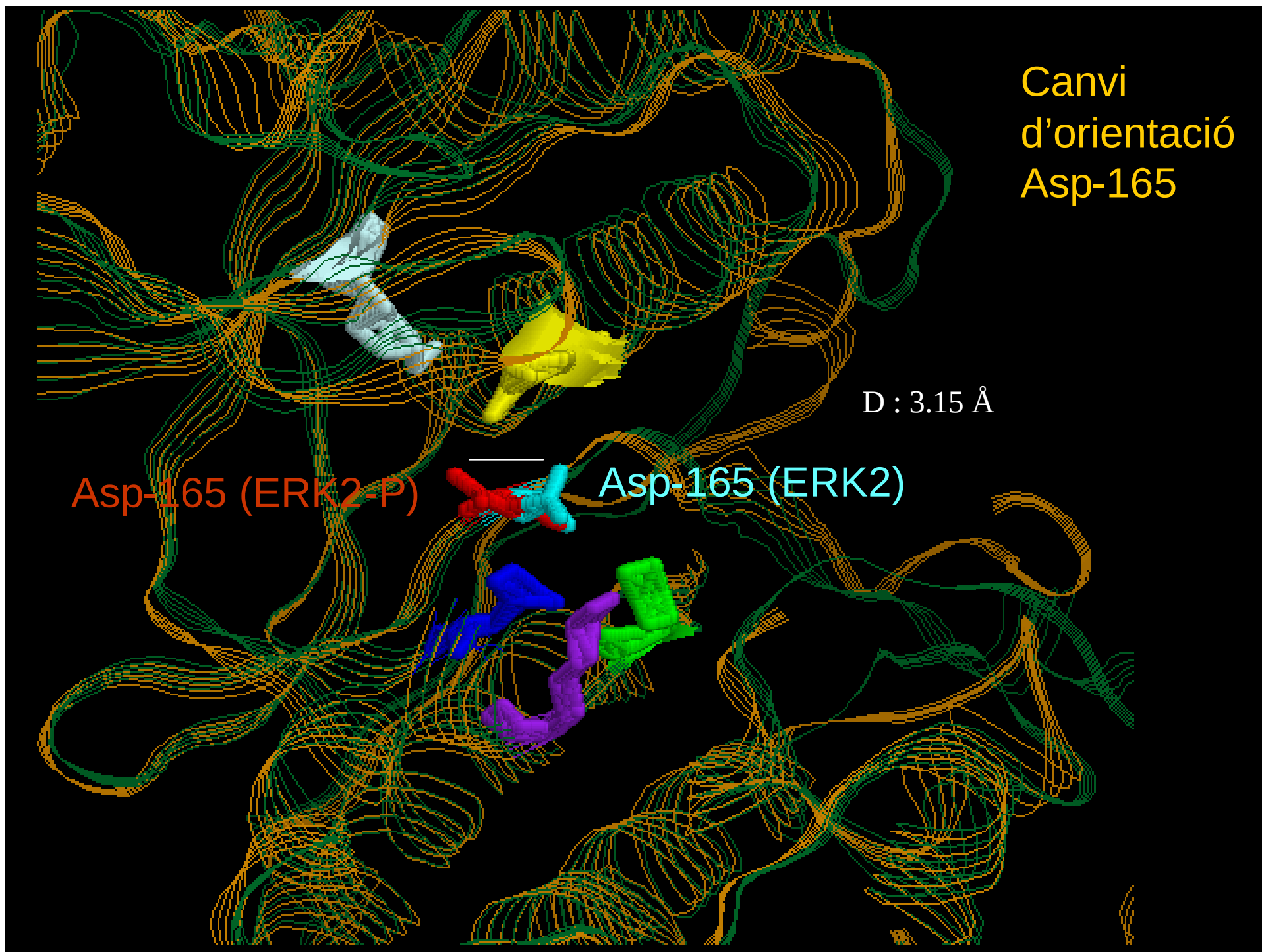


Canvi
d'orientació
Asp-165

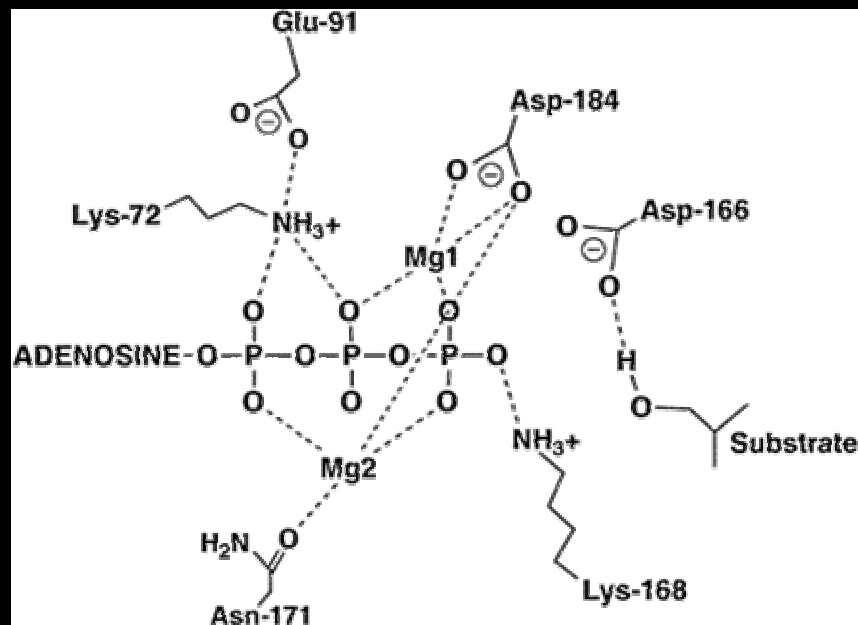
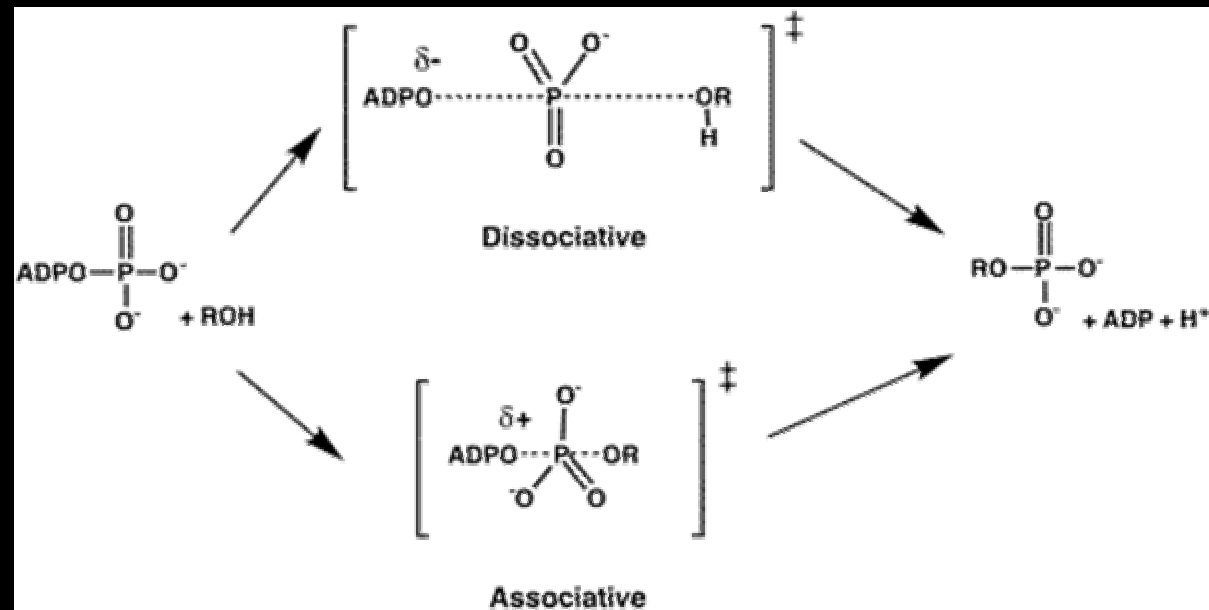
D : 3.15 Å

Asp-165 (ERK2-P)

Asp-165 (ERK2)



Transferència del P-gamma



Aquestes estructures reflexen casos extrems

Un estat de transició pot incorporar aspectes dels dos

Docking: regions d'unió al substrat

Docking

- Identificació de diferents motius que regulen interacció prot-prot
- Dominis específics fora del centre catalític determinen:
 - especificitat (ED)
 - afinitat (CD)
 - eficiència de fosforilació (SB)
- Concepte de Docking groove
- Conservació a nivell seqüència
- Motius descrits per mutació

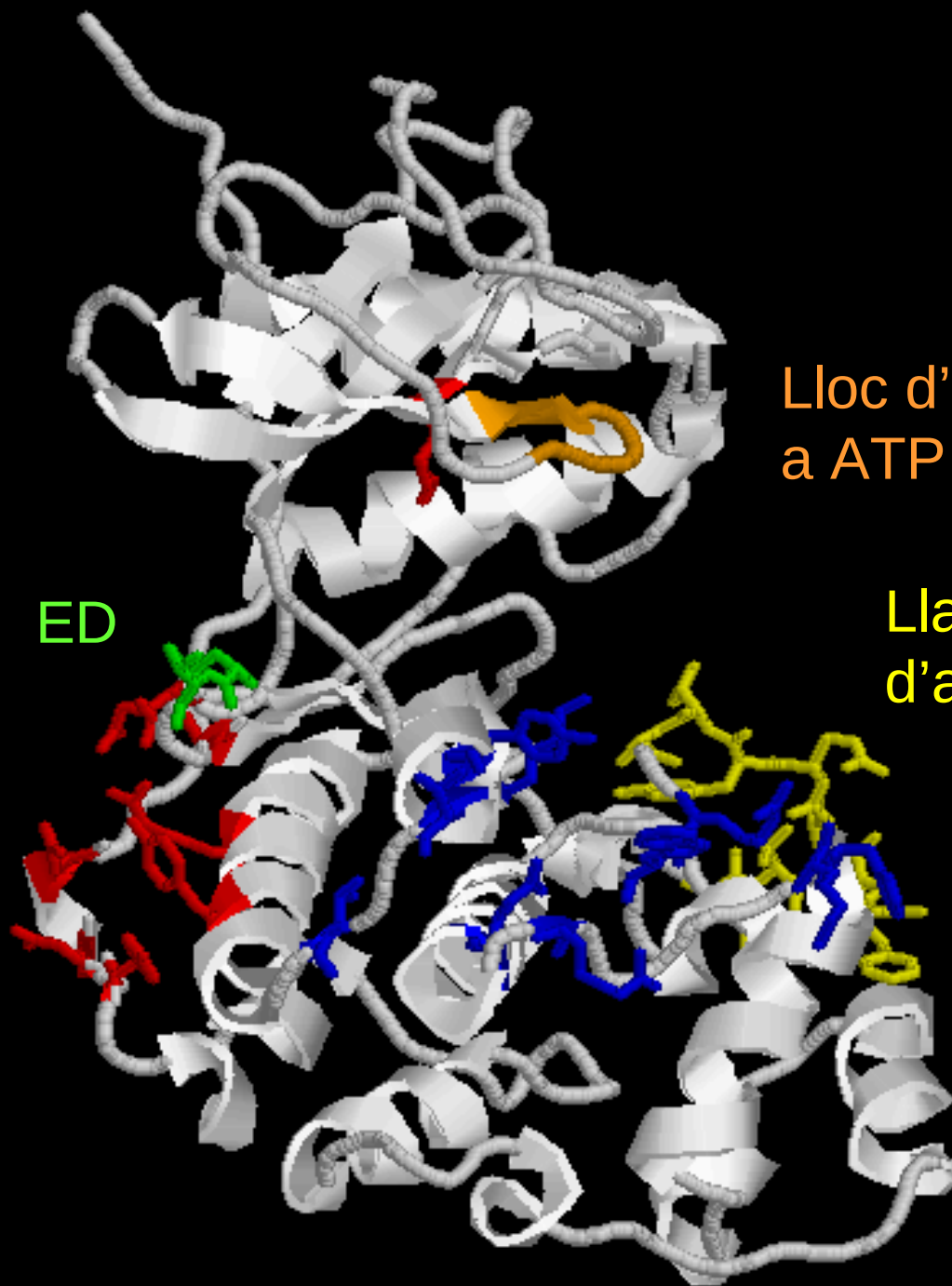
Common
docking

ED

Lloc d'unió
a ATP

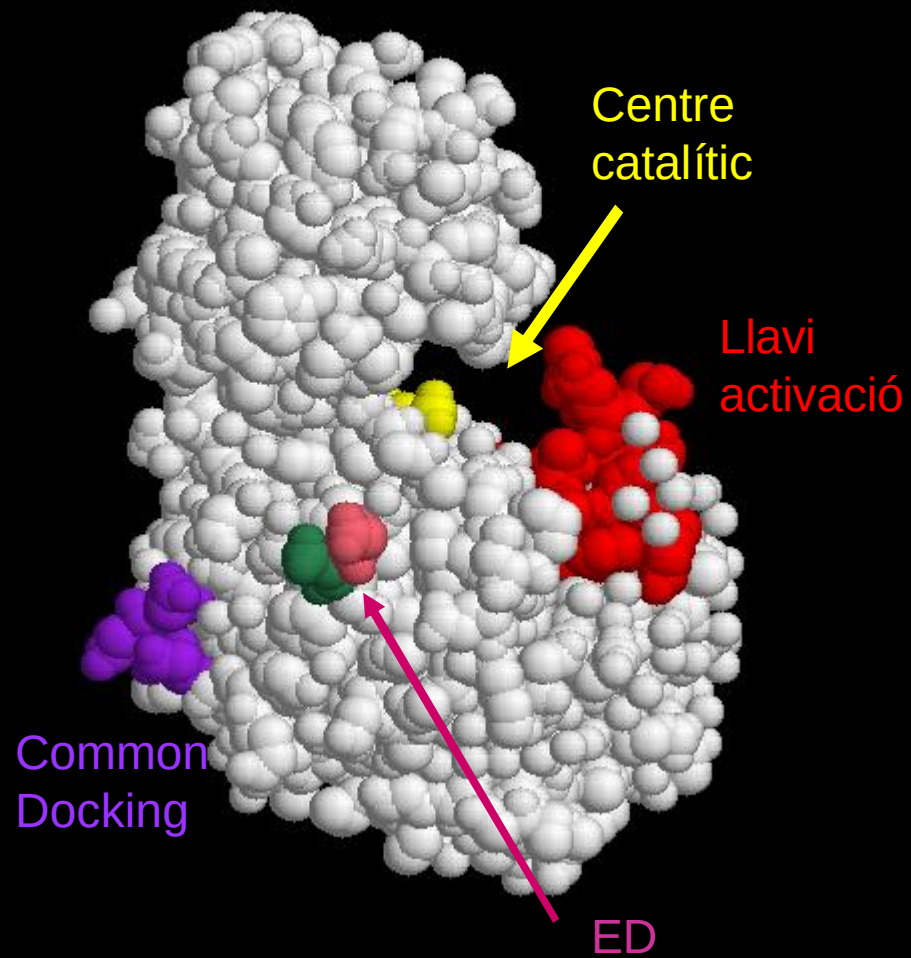
Llavi
d'activació

Lloc
d'unió al
substrat

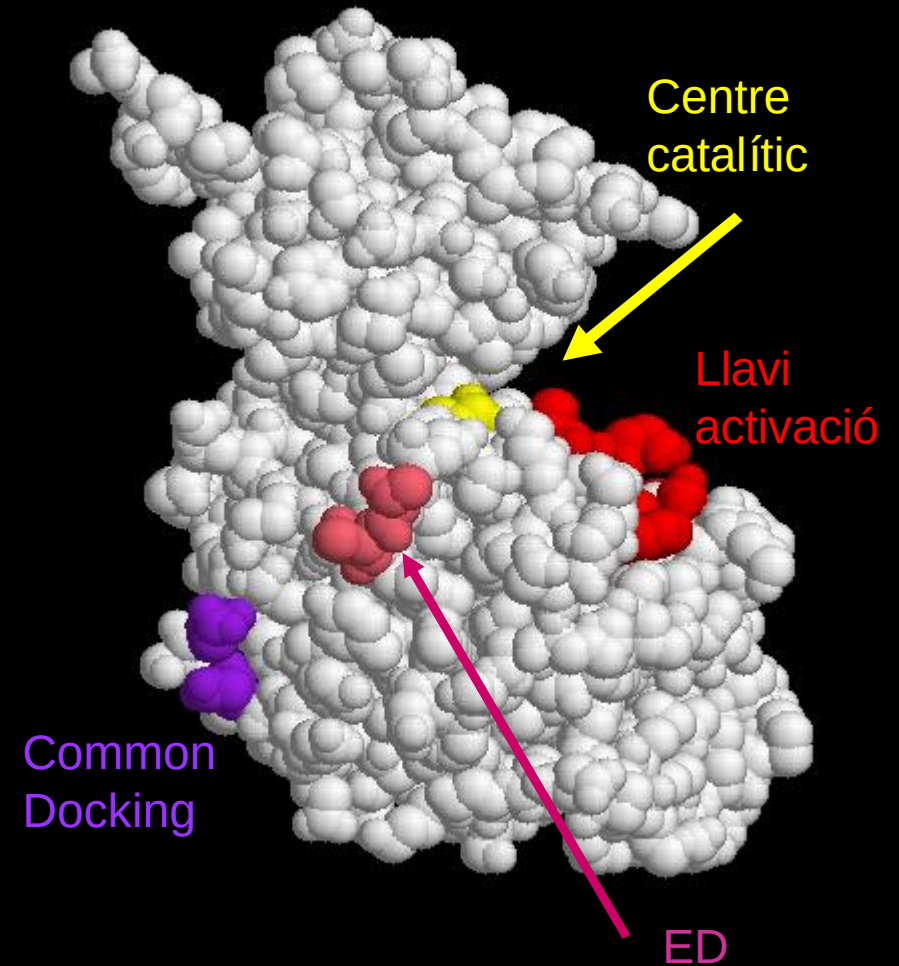


Docking groove

p38



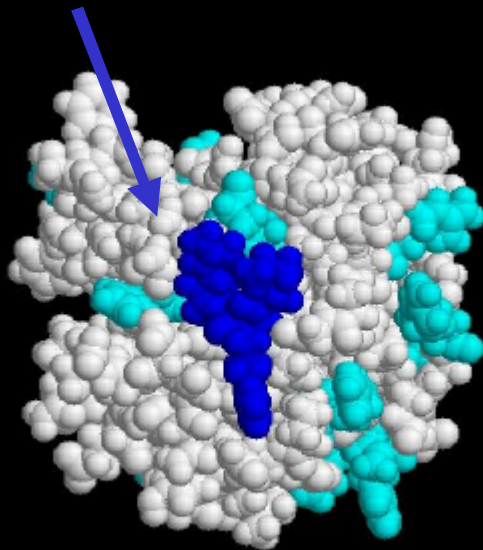
ERK2



Regulació per desfosforilació

Necessari contacte de CD (ERK) i EB (MKP3): interacció electrostàtica??

Nucli hidrofòbic



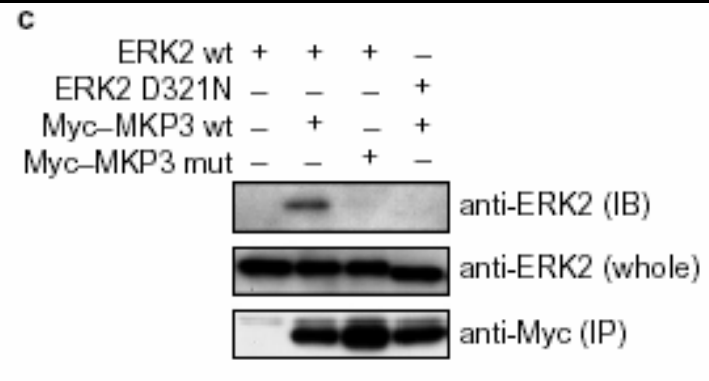
Domini EB de MKP3

MAPK: residus àcids

313- LEQYYDPSDEPIAE -326

Fosfatasa: residus bàsics

59- PGIMLRRLQKGNLPVR -74



Anàlisi de la conservació de seqüència
en els dominis implicats en el docking

		H.sapiens	D.melanogaster	S.cerevisiae
MAPK	{	P38alfa	P38b	Hog1
		Jnk3	Bsk	Fus3
		Erk2	RI	Slr2
MAPKK	{	Mkk3	Lic	Pbs2
		Mkk4	Mkk4	Ste7
		Mek1	Dsor1	Mkk1
MAPKKK	{	Mekk4	Mekk1	Ssk2
		Mekk1	Pk92b	Ste11
		Mlk3	Slpr	Bck2

1jnk
 1wfc
 1p38
 1cm8A
 1erk
 1pme

Alineament estructural

HMM

HMMalign

Arg-189 Trp-190

Glu-218 Arg-223 Lys-229 His-230

Substrate Binding DOMAIN

GYVATRWYRAPE--IM.
-YVWTRYFRAPE--VI.
---ATRWYRAPE--IM.
GYVATRWYRAPE--IM.
-YVWTRYFRAPE--VI.
---ATRWYRAPE--IM.
GYVSTRYFRAPE--IM.
EYVATRWYRAPE--VM.
---ATRWYRAPE--IM.

---GCKPYMAPE-RINp
---GCRPYMAPE-RID.
SFVGTRSYMSPE---R.
---GCKPYMAPE-RID.
---GCRPYMAPE-RID.
SFVGTRSYMSPE---R.
--IGCQSYMAPERIKS.
-FVGTSTYMSPE-RIQ.
TETGTSEYMAPE--RI.

STLGTAAYMAPE--VI.
GTIA---FMAPE--VL.
---GTYAUMAPE--VI.
GYVGTQAYMAPEVFTR.
TETGTLOXMAPE--VI.
-----PE--VI.
DMMGTPMYMAPE-SIT.
EMMGTPMYMAPE-TIS.
-----E--VV.

DIWSVGCIMAE L. LTGRILFP. GTDHIHQQLKL
DIWSVGCIMGEM. VRHKILFP. GRDVIDQWNK
DIWSVGCILAE M. LSNRPFP. GKHYLDQLNH
DIWSVGCIMAE L. LTGRILFP. GTDHIHQQLNL
DIWSVGCIMGEM. IRGGVLFPP. GTDHIHQWNK
DIWSVGCILAE M. LSNRPFP. GKHYLDQLNH
DIWSAGCIFAE M. IECKPLFP. GKHVHQFSI
DVWSGCCILAE L. FLRRPFP. GRDYRHQQLL
DVWSAGCILAE F. LGCKPIFK. GKHVYNQLNQ

DVWSLGITMIE M. AILR--FP. -----
DVWSLGITLYE L. ATGRFPYPKUNSVFDQLTQ
DIWSHGLSLVEM. AVGRYPFP. PPD----AKE
DVWSLGIGMIE M. ATGRYPY-. -----DNWR-
DVWSLGITLME V. ATGN--FP. YRK----WDS
DIWSLGLSLVEMaIGMYPFP. PNTAT--LES
DIWSLGLSIE M. ALGRYPFP. -----
DVWSLGLMIE L. VTGE--FP. LGCHNDTPDG
DVWSLGLTIE V. ANCK--FP. CS-----SE

DIWSLGCWVIE M. VTGR--P. WHEY-----
DVWSVGCATIE M. ACAKPPUN. AEKHSNHLAL
DVWSFGVLLME L. LTGEVFPYR. G---IDCLAV
DIWSVGCWVIE M. ASGR--P. -----
DIWSFGCTNVE M. ATGR--P. -----
DVWSYGVLLME L. ITGETPYK. GFD-----
DVWSLGCWVIE M. ITGR--P. -----
DVWALGCWVIE M. ATGR--P. WSN-LDNEUA
DIWSTGCWVIE M. FTGRHPFP. -----

Common Docking DOMAIN

Tyr-314 Asp-316 Asp-319

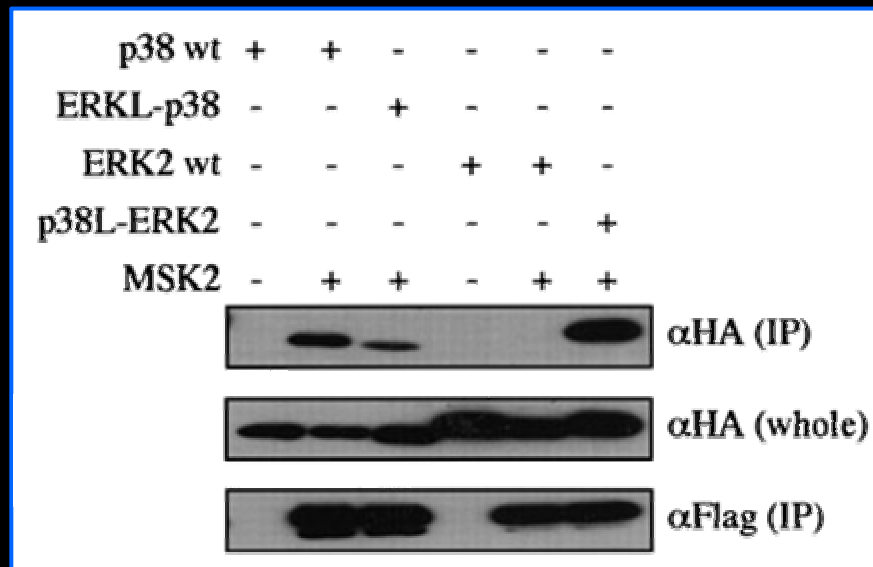
```
LAHAYFAQYHDPDD-EPV-ADPYD.
LQHPYINVWYDPAEVEAPPPQIYDK
LAHPYLEQYYDPSD-EPIAEAPFK.
LAHPYMEKYHDPTD-E-QTAALYD.
LKHEYINVWYDAEEVDAPAPEPYD.
LAHPYLEQYYDPGD-EPVAEVPFR.
LAHPYSAPYHDPTD-EPVADAKFD.
LEHPYLQTYHDPND-EPEGEPIPP.
LEHPYLSIMHDPAD-EPVCSEKFE.
MEHPFFTL-HKTKKTD-I-AA-FV.
LKHPFILM-Y--EE-RAVEVACYV.
MVHAFIKR----SDAE-E-VD-FA.
LQKEYMAR---PNY-E-Q-LLKHS.
--HTDVAVYV--AD---I-LE---.
LSHPWIRK----AELEEV-----D.
TEHPWLVK-YRNQDVH-M-SE-YI.
LHHDLIMK-Y----VSPSKDDKFR.
INHPWIKG-----O-MKKNV.
LDHSFVKV-----C-TD--E.
LR--CLEL-----QPQ-DRPPS.
LQ-----Q-L-----EAL-EA--Q.
LEHN-FCKYG--RD-ECSSEQ-LQ.
LEDPFLQD--KPRKVRP-A-LPIN.
L-----KQ-L-----ESIACSKFT.
LMDPWIVQIR-----E-IA---FG.
LIDPWMIQIR-----E-IA---FG.
LQHPWLDA-----H-I-----.
LQ-VYTEF-----DFEN-PES---.
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.
```

Tyr-126 Arg-133

```
LTDD.HV..QFLIYQILRGLKYI
LDHE.RM..SYLLYQMLCGIKHL
LSND.HI..CYFLYQILRGLKYI
LSDD.HV..QFLVYQILRGLKYI
LDHD.RM..SYLLYQMLCGIKHL
LSND.HI..CYFLYQILRGLKYI
LEKQ.FV..QYFLYQILRGLKYV
LSDD.HI..QYFIYQTLRAVKVL
LTDA.HY..QSFTYQILCGGLKYI
IPED.IL..GEIAVSIVRALEHL
LDDV.IP..EEILG V-KALNHL
LHDL.RMeSVLAMSVMRALHYL
IPES.IL..AKITVATVNALNYL
IPES.IL..GRILAVLK-GLSYL
IDEP.QL..AFINAVIR-GLKEL
FNEL.TI..SKIAYGVINGLDHL
ERGG.RI..SEKVLAVLRGLSYL
LQEH.VI..RLYSKQITIAINVL
FKES.VV..INYTEQLIRGLSYL
VPPH.VL..VNWAVQIARGMHYL
LPEA.LT..RRFTAQLISGVSEL
-DNEsTM..AFYSKQILEGLKYL
IPFD.VL..VNWAIQIARGMNYL
IEDE.MV.tQVYTTLQLLEGLAYL
IEDE.MV.tQVYTFELLEGLAYL
FEES.LI..TNFTRQILIGVAYL
```

ED Domain

AVNEDCELKILD
VVKSDCTLKILD
LLNFTCDLKICD
AVNEDCELRILD
VVKADCTLKILD
LLNKTCDLKICD
LINEMCDLKICD
LINEMCDLKVCD
LVNADCQLKICD
LINKEGHVKMCD
LLDRSGNIKLCD
LVNBSGEIKLCD
LINRAGQVKICD
LLHRRGDIKLCD
LVNBSGEIKICD
LCNQ-GTVKLCD
LINRKGQIKLCD
LLNENGQVKLCD
FLTSSGLIKLGD
LIDSTGQLRIAD
LLMEHKTALKITD
LVDGSNSLKLGD
LVNTSGVVKISD
LIDFNGVIKYVD
LLDFNGIIKYVD
LLDIKGCVKITD



Conclusions

Més conservació de seqüència i més residus conservats en MAPK

Hipòtesi: Les dianes de les MAPK presenten més variabilitat que les de MAPKK i MAPKKK.

L'agrupació entre les diferents MAPS és merament relacional.



-No hem observat més diferències de seqüència o d'estructura entre les MAPK i altres serine-threonine kinases que entre les pròpies MAPS.

Erk2 vs MKK1	—	RMSD: 1.84	SC: 3.72
Erk2 vs Cdk2	—	RMSD: 1.79	SC: 5.1
Erk2 vs cAMPdk	—	RMSD: 1.74	SC: 4.56

MODELLING HOG

Modelling de Hog

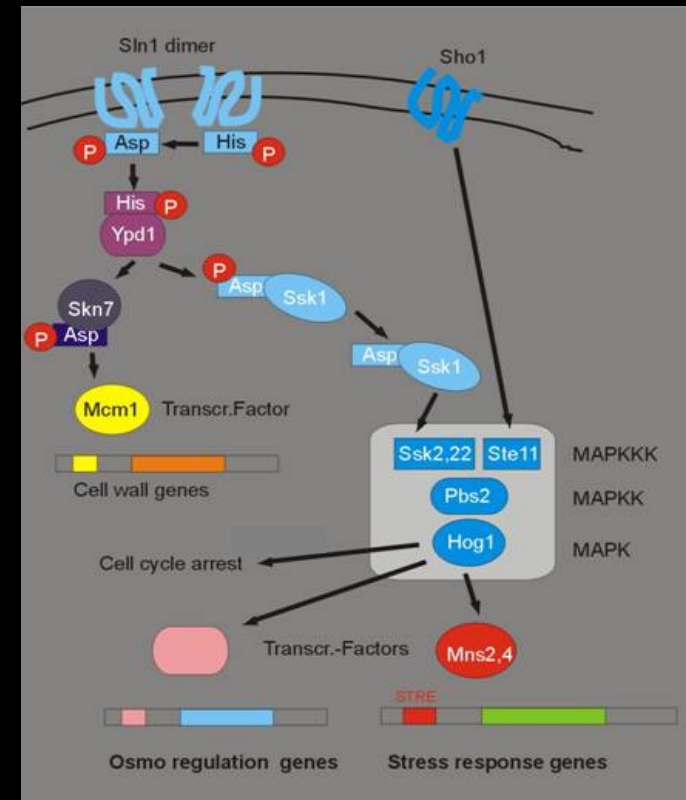
LA VIA DE HOG1p COM A MODEL EXPERIMENTAL

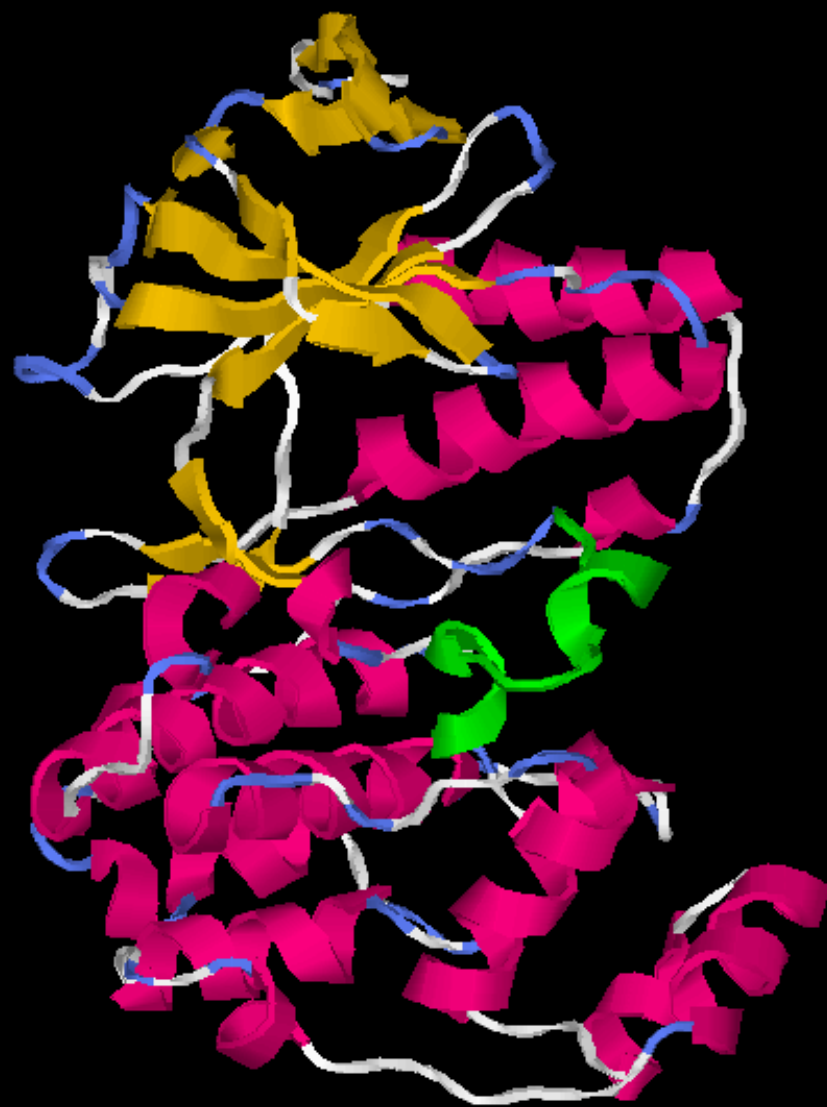
p38 complementa una soca Hog1?

Templates: p38 i p38fosforilat

Fosforila FT, inhibidors de cycle ...

1bmka	--ERPTFYRQELNKTIWEVPERYQNLSPVGSAGYGSVCAAFDTKTGHRAVKKLSRPFQS
HOG1	MTTNEEFIRTQIFGTVEITNRYNDLNPVGMGAFGLVCSATDITLTSQPVAIKKIMKPFST
	* * . . * . * . * . * * * * * . * . * . * . * .
1bmka	IIHAKRTYRELRLKKHMKHENVIGLLDVFTPARSLEEFNDVYLVTHLMGADLNNIVKCQK
HOG1	AVLAKRTYRELKLLKHLRHENLICLQDIF----LSPLEDIYFVTELQGTDLHRLQLTRP
	. * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * .
1bmka	LTDDHVQFLIYQILRGLKYIHSADIHRDLKPSNLAVNEDCELKILDFGLARHTDDEMTG
HOG1	LEKQFVQYFLYQILRGLKYVHSAGVIHRDLKPSNILINENCDLKICDFGLARIQDPQMTG
	* * . . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * .
1bmka	YVATRWYRAPEIMLNWMHYNQTVDIINSVGCIMAELLTGRTLFPGTDHIDQLKLRLVGT
HOG1	YVSTRYYRAPEIMLTWQKYDVEVDINSAGCIFAEMIEGKPLFPKGDHVFHQSITDILLGS
	* . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * .
1bmka	PGAELKKISSESARNYIQSLAQMPKMNFAVNFIGANPLAVDLLEKMLVLDSDKRITAAQ
HOG1	PPKDVINTICSENTLKFTSLPHRDPPIFSEKFTVEPDAVDLLEKMLVDFPKKRITAAD
	* . . . * . * . . . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * .
1bmka	ALAHAYFAQYHDPDDEPVADP-YDQSFESRDLLIDEWKSLTYDEVISFVPPP-----LD
HOG1	ALAHFYSAPYHDPDDEPVADAKFDWHFNDADLPVDTWRVMMYSEILDFHKIGSGDQID
	* . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * .



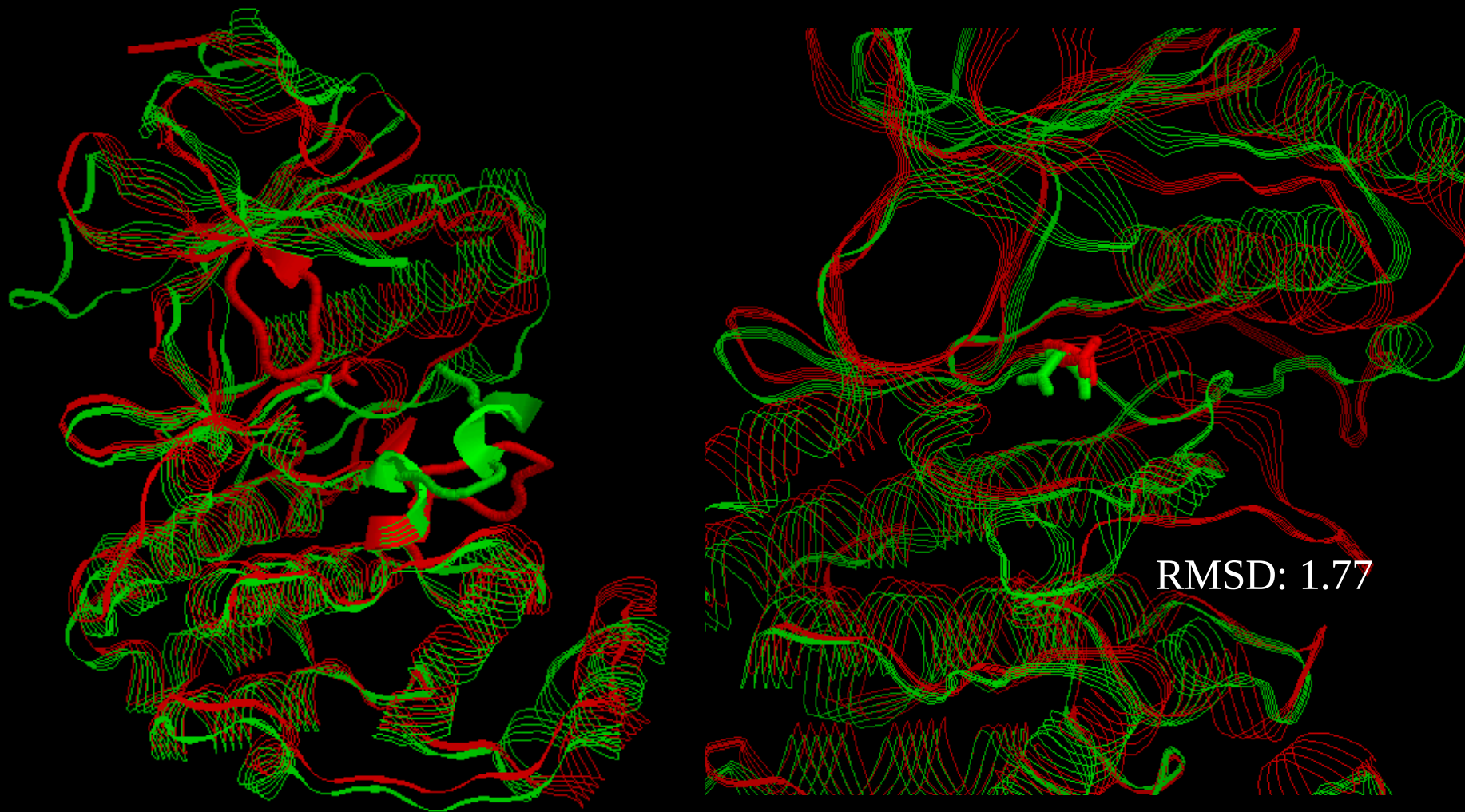


Hog-1

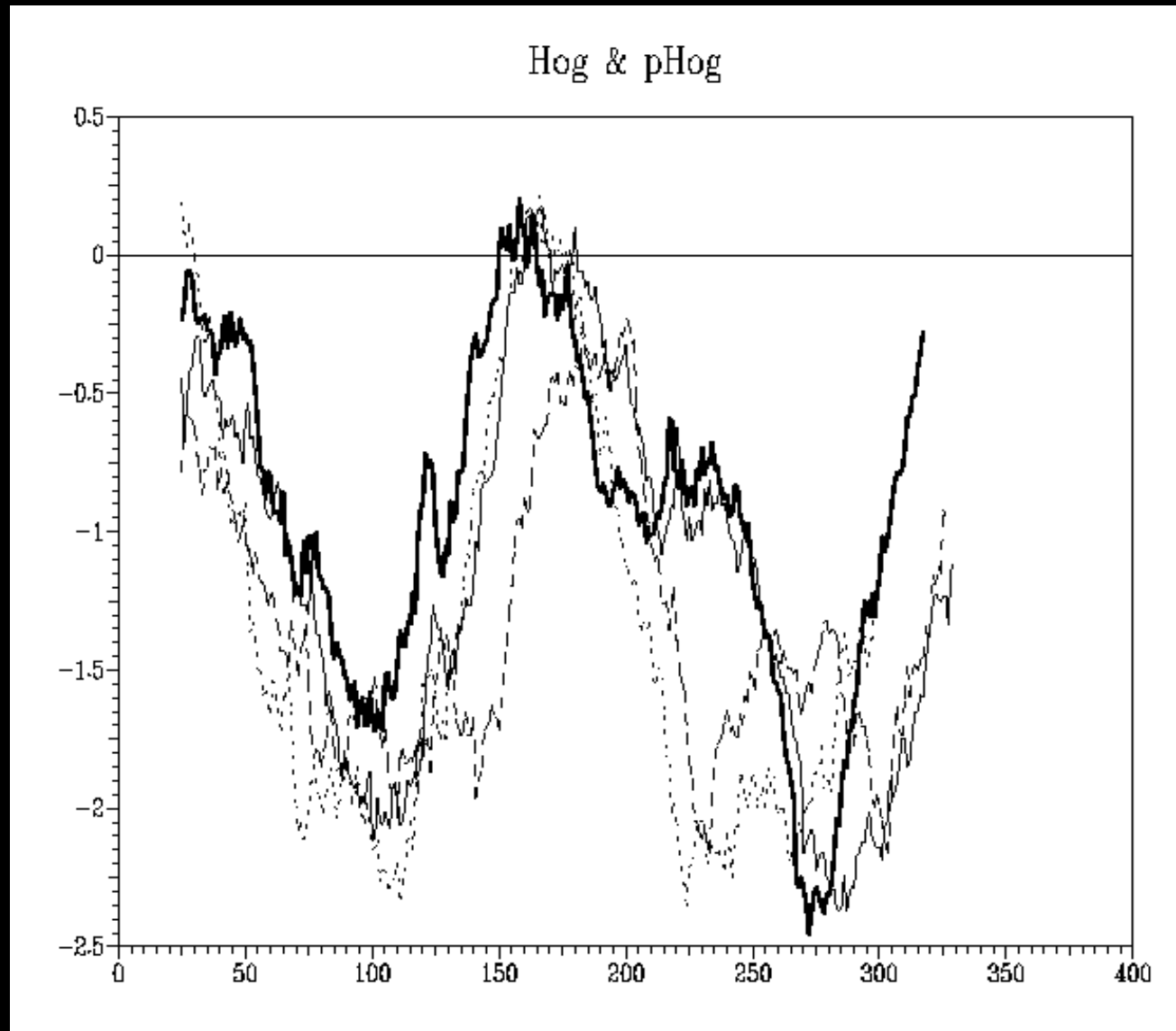


Hog1-P

Canvis estructurals conservats en els models de Hog1



Avaluació del model de Hog/Hog-P



Classe	Proteïna	Id PDB	Organisme
MAPK	p38-gamma	1cm8	H.sapiens
	p38-alpha	1wfc	H.sapiens
	p38-alpha	1p38	M.musculus
	p38-alpha/MEF2a	1lez	M.musculus
	p38-alpha/MKK3b	1lew	M.musculus
	p38-alpha mut	1bmk	H.sapiens
		1a9u	H.sapiens
		1bl6	H.sapiens
		1ian	H.sapiens
		1r3c	H.sapiens
		1ove	H.sapiens
	p38-alpha/Sb220025	1bl7	H.sapiens
	ERK2	1pme	H.sapiens
	ERK2	1erk	R.norvegicus
		2erk	R.norvegicus
		3erk	R.norvegicus
		4erk	R.norvegicus
		1gol	R.norvegicus
	JNK3	1jnk	H.sapiens
		1pmq	H.sapiens
		1pmn	H.sapiens
		1pmv	H.sapiens
		1pmu	H.sapiens
MAPKK	MEK1	1s9a	H.sapiens
	MEK2	1s9i	H.sapiens
Quinases	Pak1	1f3m-C	H.sapiens
	GSK3beta	1h8f	H.sapiens
	Hck/Src	1qcf	H.sapiens
	Titin	1tki	H.sapiens
Cyclin dpt PK	Cdk6	1g3n	H.sapiens
	Cdk2	1elv	H.sapiens
MKP	MKP3	1hzm	H.sapiens

Programes usats:

PSI-BLAST, HMMER,
MODELLER, RASMOL,
Chemsketch 5.0

Bases de Dades:

Pfam, Swiss-prot, Uni-Prot,
PDB, SCOP, NCBI,
INCYTE.org, Scansite

ARTICLES

- **Schaeffer HJ, Weber MJ.** Mitogen-activated protein kinases: specific messages from ubiquitous messengers. *Mol Cell Biol.* 1999 Apr;19(4):2435-44. Review.
- **Wang Z, Harkins PC, Ulevitch RJ, Han J, Cobb MH, Goldsmith EJ.** The structure of mitogen-activated protein kinase p38 at 2.1-Å resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Mar 18;94(6):2327-32.
- **Chang CI, Xu BE, Akella R, Cobb MH, Goldsmith EJ.** Crystal structures of MAP kinase p38 complexed to the docking sites on its nuclear substrate MEF2A and activator MKK3b. *Mol Cell.* 2002 Jun;9(6):1241-9.
- **Weston CR, Lambright DG, Davis RJ.** Signal transduction. MAP kinase signaling specificity. *Science.* 2002 Jun 28;296(5577):2345-7.
- **Weston CR, Lambright DG, Davis RJ.** Signal transduction. MAP kinase signaling specificity. *Science.* 2002 Jun 28;296(5577):2345-7.

REFERÈNCIES

- *Zhang J, Zhou B, Zheng CF, Zhang ZY. A bipartite mechanism for ERK2 recognition by its cognate regulators and substrates. J Biol Chem. 2003 Aug 8;278(32):29901-12.*
- *Tanoue T, Nishida E. Molecular recognitions in the MAP kinase cascades. Cell Signal. 2003 May;15(5):455-62. Review.*
- *Identification of a docking groove on ERK and p38 MAP kinases that regulates the specificity of docking interactions. EMBO J. 2001 Feb 1;20(3):466-79.*

Preguntes Examen PEM

1- Senyala l'opció certa:

- a) Totes les MAPs (MAPK/2K/3K) són ser/thr quinases
- b) Totes les MAPs tenen un tamany similar 1500aa
- c) Les MAP3K fosforilen factors de transcripció
- d) Les MAPK poden fosforilar canals iònics**
- e) Al canviar la thr i la tyr del llavi d'activació d'ERK2 per Glu o Asp, l'activitat es torna constitutiva.

2- Senyala l'opció falsa:

- a) Cap de les posteriors és certa.**
- b) El crosstalking entre vies és freqüent a nivell de MAP2k
- c) Les MAPKs intervenen en processos de modificació del transcriptoma
- d) El domini d'activació de MAP3K no resideix al llavi d'activació
- e) c i d són certes

3- Respecte al llavi d'activació:

- a) És la part més invariable de les MAPKs, tant a nivell de seqüència com d'estructura
- b) La seva oscil·lació impedeix la unió al substrat
- c) En totes les MAPs (MAPK/2K/3K) els residus fosforilats són S i T
- d) Són necessaris ponts d'Hidrogen per fixar-lo.
- e) **Hi ha PDBs que no tenen definit el llavi d'activació degut a la seva mobilitat.**

4- Quina/es de les següents afirmacions és/són falsa/es:

- a) Si mutem els residus fosforilables del llavi d'activació de MAP3k a Alanines són igualment actius.
- b) La pThr (fosfothreonina) genera el prolin poquet
- c) **Les 2 anteriors**
- d) Són necessàries 2 Arg per fixar el llavi d'activació
- e) Totes les anteriors

5- Respecte la butxaca d'unió a ATP:

- a) Té 1 Mg^{2+}
- b) El 2^{on} Mg^{2+} disminueix l'eficiència de fosforilació
- c) El Glycine rich loop s'uneix al substrat
- d) Uneix Ca^{2+}
- e) La lys 52 d'ERK2 uneix el fosfat beta de l'ATP**

6- Les MAPK tenen plegament:

- a) Alfa + Beta**
- b) Alfa / Beta
- c) Tot alfa
- d) Tot beta
- e) Depèn del tipus de MAPK

7- Respecte al Docking Site (DS), senyala la certa:

- a) El Doking groove és un domini definit de forma precisa experimentalment.
- b) El DS consta d'un sol domini.
- c) En la interacció d'una MAPK amb la seva fosfatasa intervenen residus àcids de la kinasa i residus bàsics de la fosfatasa.**
- d) El domini ED és on trovem menys variabilitat.
- e) L'SB domain no és crític per l'eficiència de fosforilació.

8- Respecte al Docking Site (DS), senyala la falsa:

- a) El DS no uneix únicament dianes.
- b) Les MAPKs tenen més variabilitat de substrat i més conservació de seqüència.
- c) Veiem diferències en la conservació de seqüència de les diferents MAPs.
- d) Existeix més similitud estructural entre MAPK i MAP2K que entre MAPK i una CDK.**
- e) Experimentalment s'ha demostrat que si mutes residus de l'ED pots modificar notablement l'especificitat d'unió.

9- Respecte a la catàlisi de la fosforilació, és fals:

- a) El canvi conformacional derivat de la fosforilació és necessari.
- b) De tots els residus importants de la butxaca d'unió a ATP només es mou un Asp, al fosforilar-se la proteïna.
- c) El moviment de l'Asp estabilitza la càrrega al fosfat gamma de l'ATP.**
- d) El fosfat gamma de l'ATP és el que es transfereix a l'OH del residu diana.
- e) La teoria associativa suposa un estat de transició pentamèric.

10- Senyala l'opció certa:

- a) p38 respon a estrés osmòtic.
- b) ERK2 respon a mitògens.
- c) Les 2 anteriors són certes.
- d) JNK és una SAPK.
- e) Totes les anteriors són certes.**