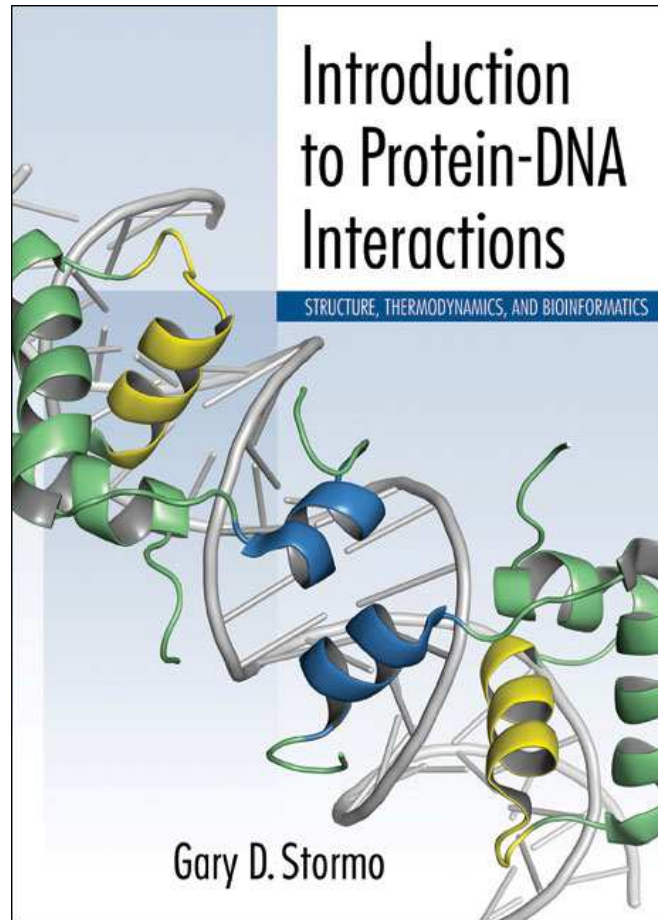


(DNA-)proteinové komplexy



Bi7015 - Chemické vlastnosti, struktura a interakce nukleových kyselin (doc. Fojta)

DNA-proteinové komplexy

- Komplexy spojené s transkripcí (až 5% genomu)
- Komplexy spojené s duplikací genomu
- Komplexy podílející se na opravě genomu
- Chromatinové strukturní komplexy

G
E
N
O
M

NPIDB Home

Database of structures of nucleic acid - protein complexes

Home Browse Download Help About Us

Search

Search | PDB:

Search

PDB Pfam SCOP GO terms Fuzznuc BLAST

NPIDB

The resource NPIDB (Nucleic acid – Protein Interaction DataBase) includes a collection of files in the PDB format containing structural information on DNA-protein and RNA-protein complexes, and a number of online tools for analysis of the complexes. The tools are: an original program CluD for analysis of hydrophobic clusters on interfaces, program for detecting potential hydrogen bonds and water bridges, visualization of structures with [Jmol](#). Information on SCOP and Pfam domains detected in protein chains is presented.

Reference: Kirsanov et al. [NPIDB: nucleic acid–protein interaction database](#). Nucleic Acid Research, Volume 41 Issue D1 D517-D523 (January 2013)

List of complexes □

Structures of protein-nucleic acid complexes are extracted from [Protein Data Bank \(PDB\)](#) as files in the PDB format.

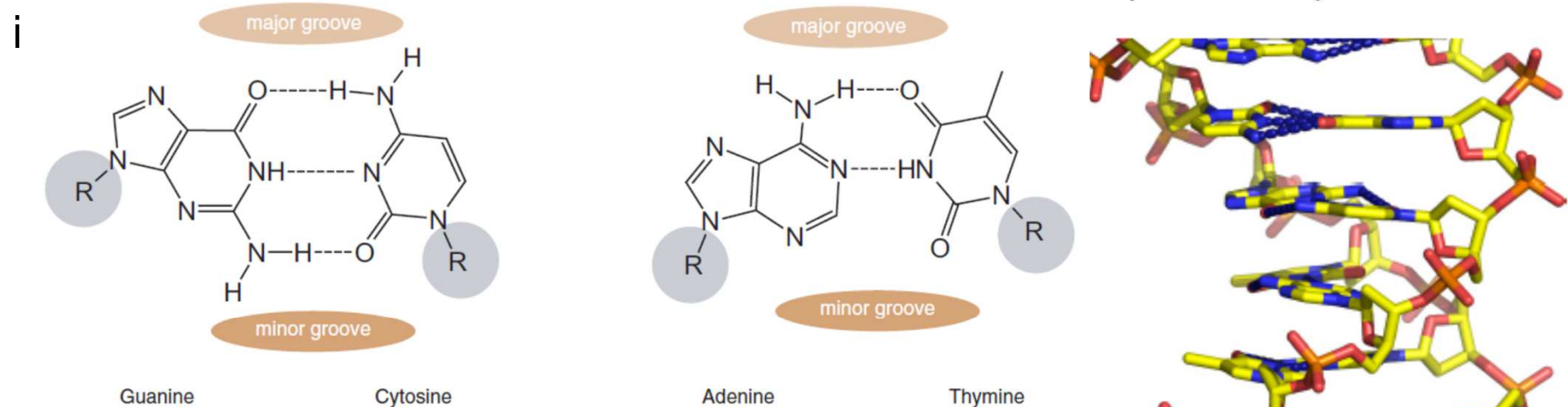
As of **27.11.2013** there are **4482** structures.

[Each individual complex](#) has its own web page, containing general information, links to other resources (e.g., PDBsum and BIPA), a table describing biological units or models, tables describing Pfam and SCOP domains in protein chains, and the list of available actions (including Jmol visualization)

<http://npidb.belozersky.msu.ru/>

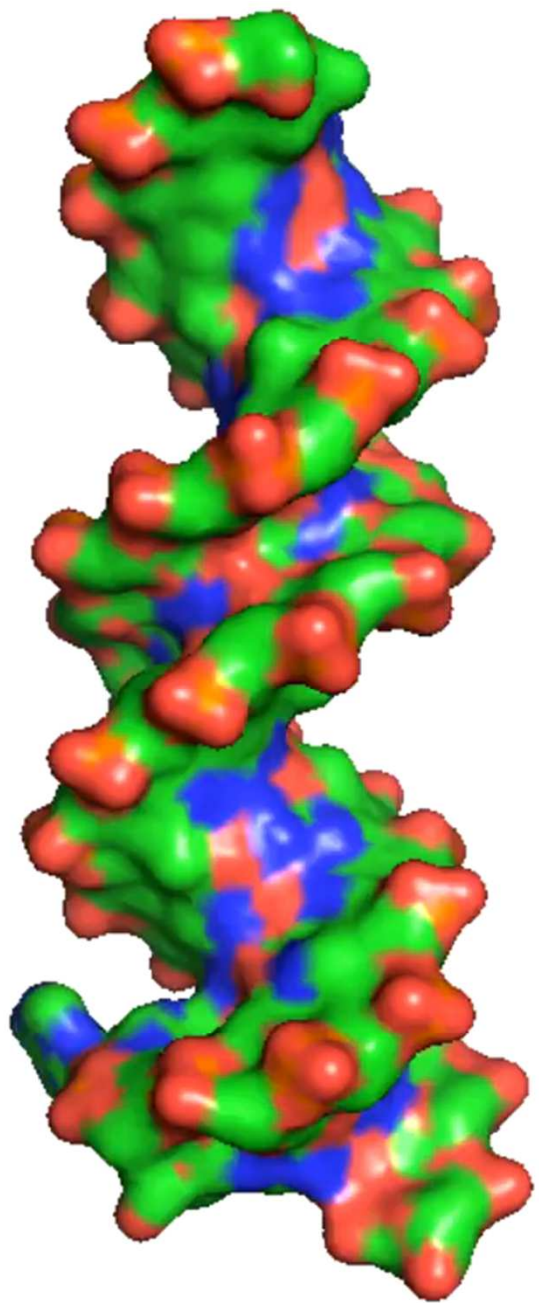
5000 struktur v PDB (v roce 2014)

Tvarová a nábojová specifita DNA determinuje typy DNA-vazebných domén (oproti velké rozmanitosti protein-proteinových

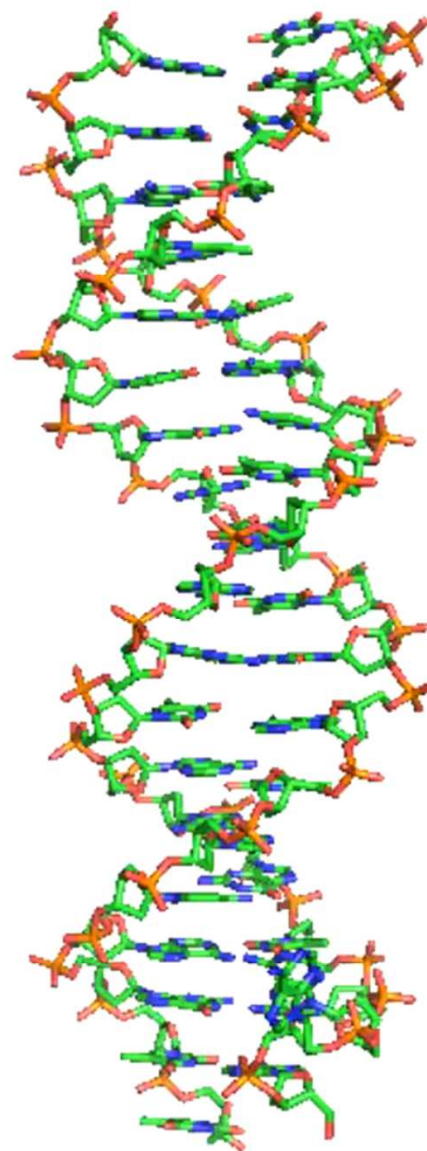


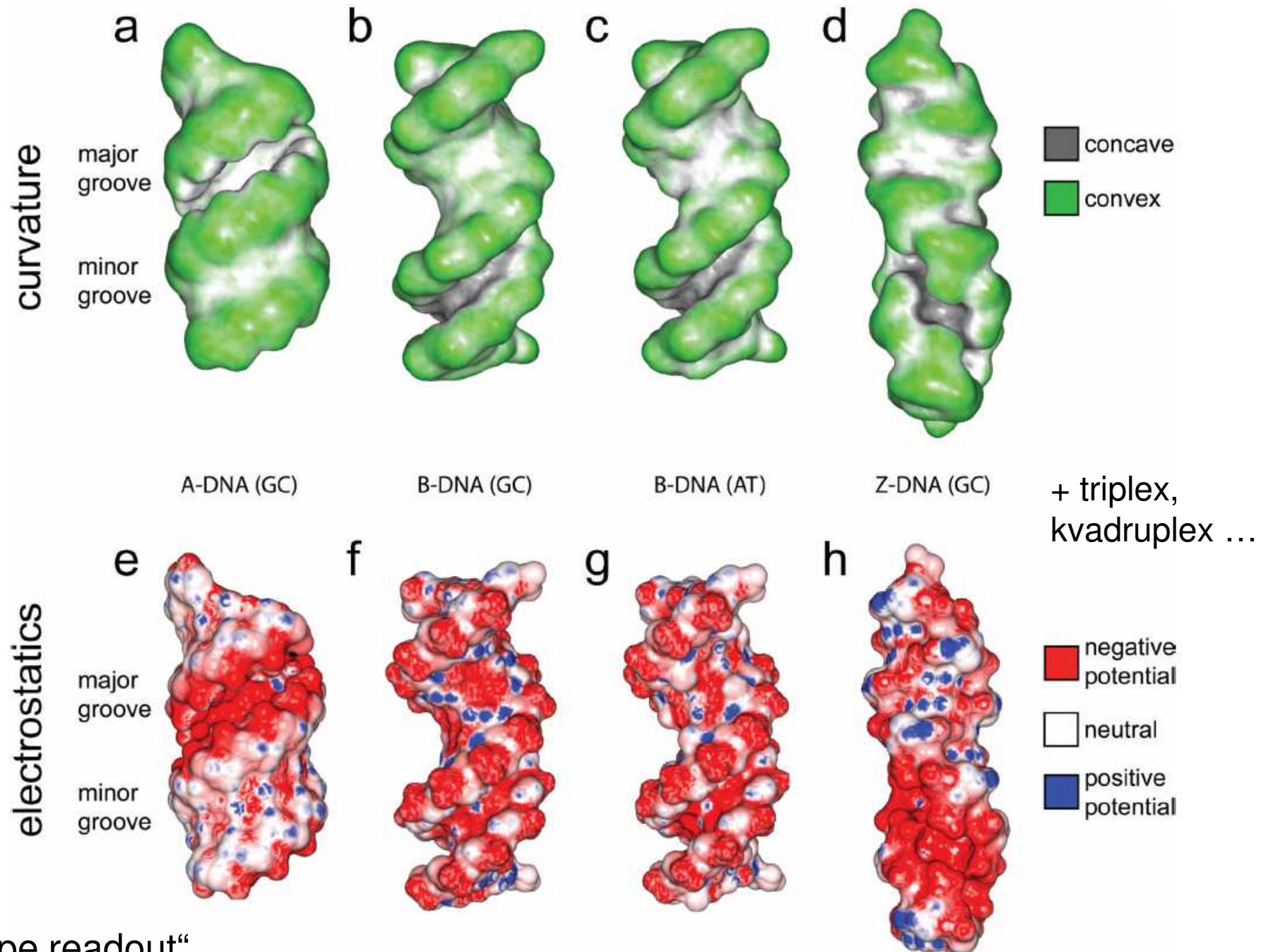
- proteiny interagují s cukrfofátovou kostrou (fosfát) nebo přes žlábký s bazemi (vod. vazba, tvar šroubovice)
- Interakce sekvenčně nespecifické (kostra – histony; strukturně specifické – HMG proteiny) nebo sekvenčně specifické (kostra+žlábký – kombinace: *Bgl*III (AGATCT) a *Bam*HI (GGATCC) kontaktují stejné báze a „čtou“ zakřivení okolní DNA ...)

„shape readout“
zakřivení kostry souvisí se sekvencí



B-DNA



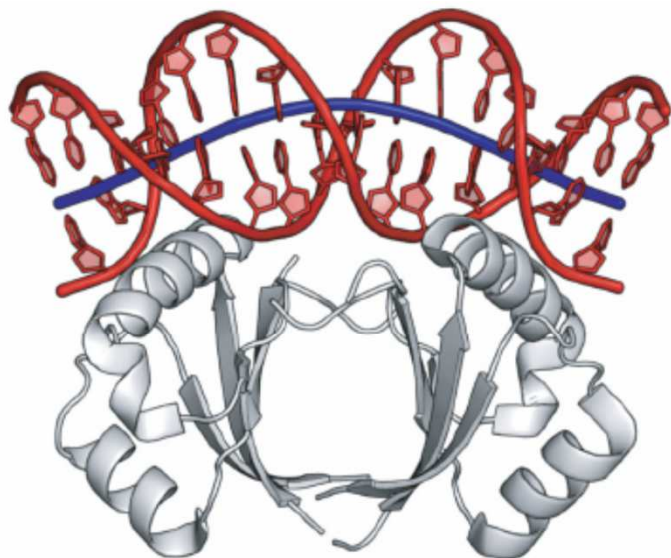


„shape readout“
zakřivení kostry - souvisí se sekvencí a prostředím

Rohs et al, Annu Rev Bioch, 2010

Vazba DNA-protein může indukovat změny

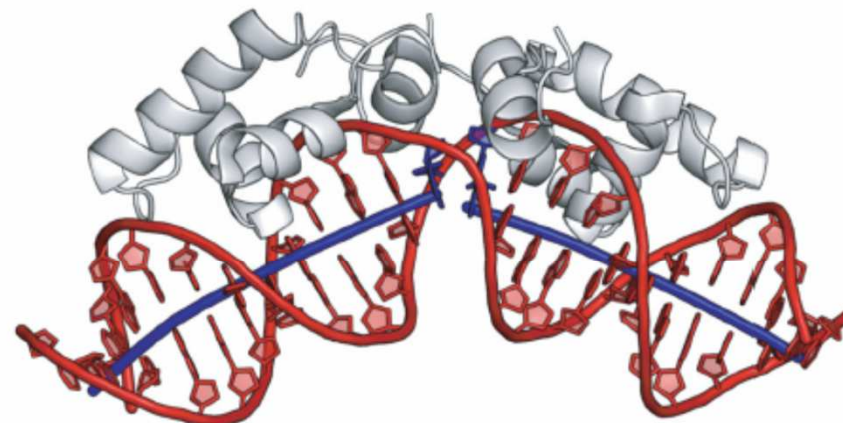
a



Bend

1jj4 (... např. histony)

b



Rohs et al, Annu Rev Bioch, 2010

Kink

2kei, Lac represor
(Leu do malého žlábků)

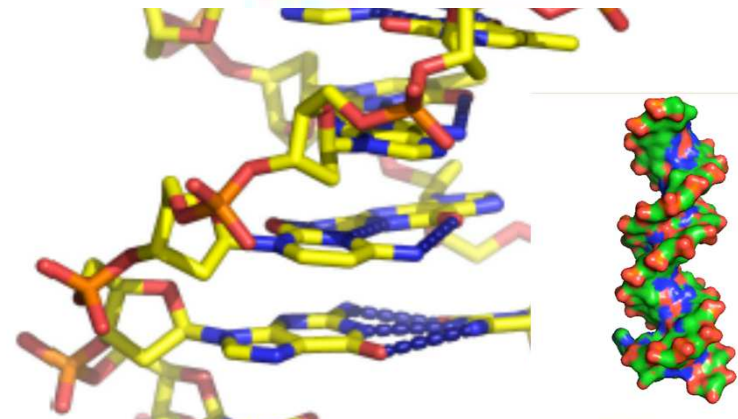
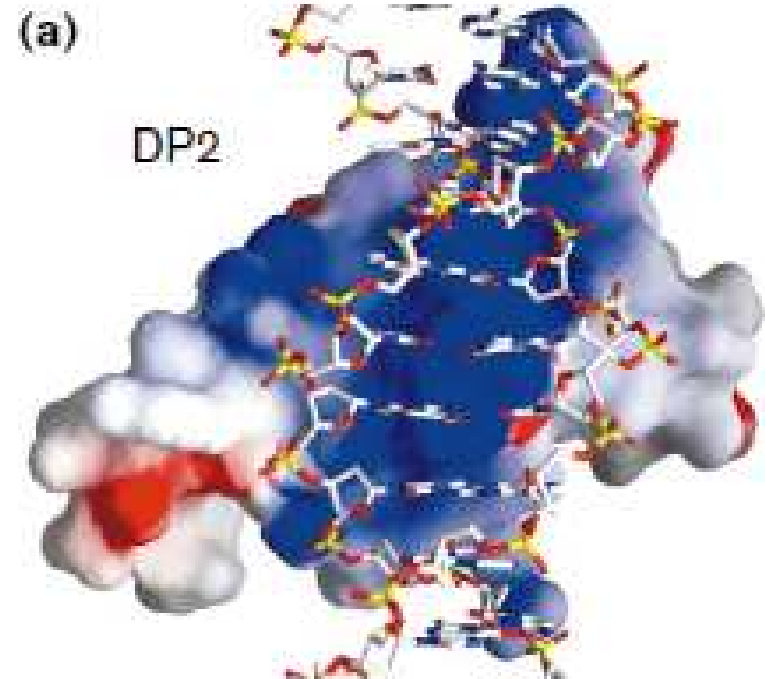
- vazba proteinu může indukovat změny ve struktuře DNA
- vazba DNA na protein často indukuje změny v jeho struktuře
- případně u nestrukturovaných proteinů strukturu indukuje (c-Jun/c-Fos = šroubovice až po navázání dimeru na DNA)

Vazba proteinů s DNA prostřednictvím solných můstků

- fosfáty mohou interagovat s **Arg** a Lys – solné můstky/salt bridges (pozitivní náboje Arg a Lys vytváří vazbu s negativním nábojem fosfátové skupiny)
- Elektrostatický náboj/povrch naznačuje vazebné schopnosti proteinu

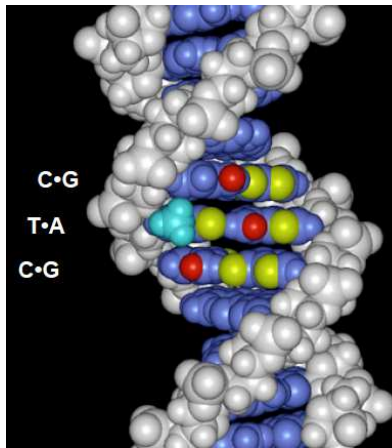
Table 2. The simplified relative charge set defined from CHARMM (10) used in the calculation of the electrostatic potential of atoms in the DNA-binding proteins

Atom type (PDB entry)	Residue	Relative charge
NZ	Lys	1.00
NH1	Arg	0.50
NH2	Arg	0.50
OE1	Glu	-0.50
OE2	Glu	-0.50
OD1	Asp	-0.50
OD2	Asp	-0.50
OXT	All residues	-1.00
N	All residues	-0.10
CA	All residues	0.10
C	All residues	0.55
O	All residues	-0.55

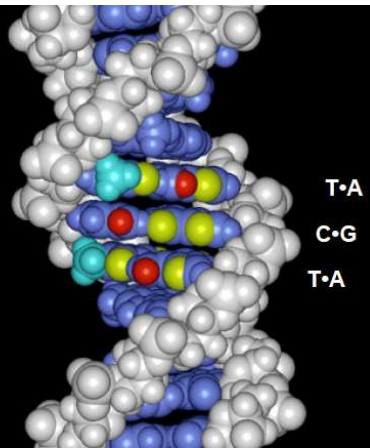


Gajiwala & Burley, COiSB, 2000

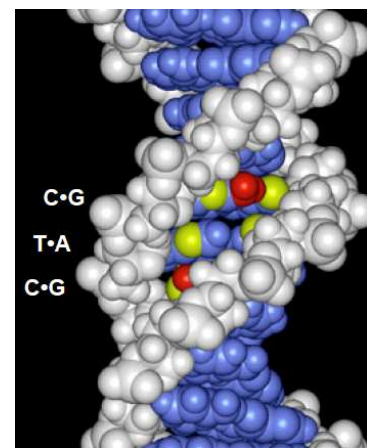
Major groove



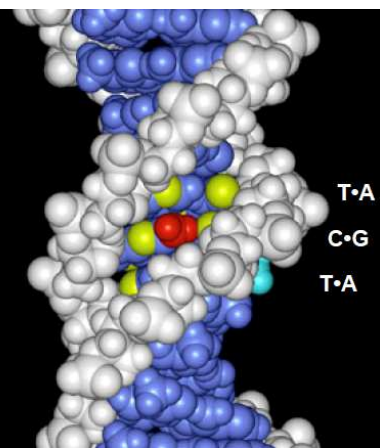
Major groove



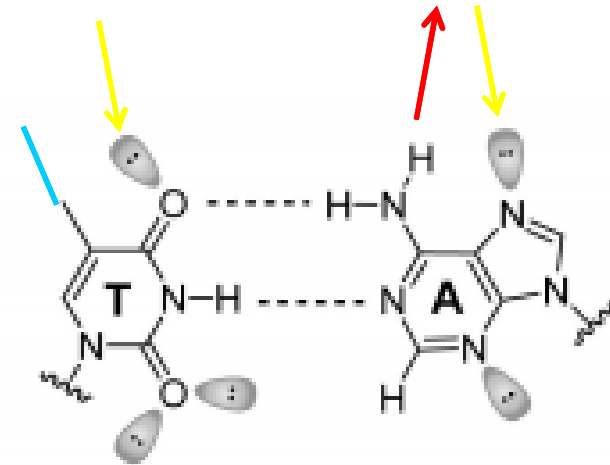
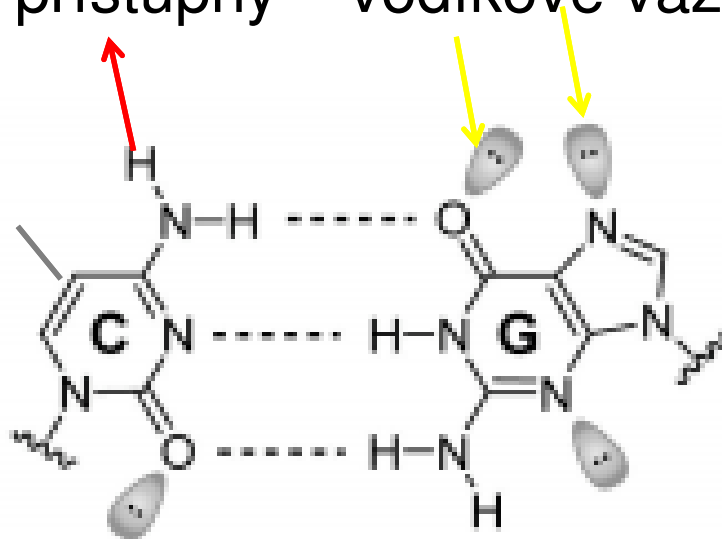
Minor groove

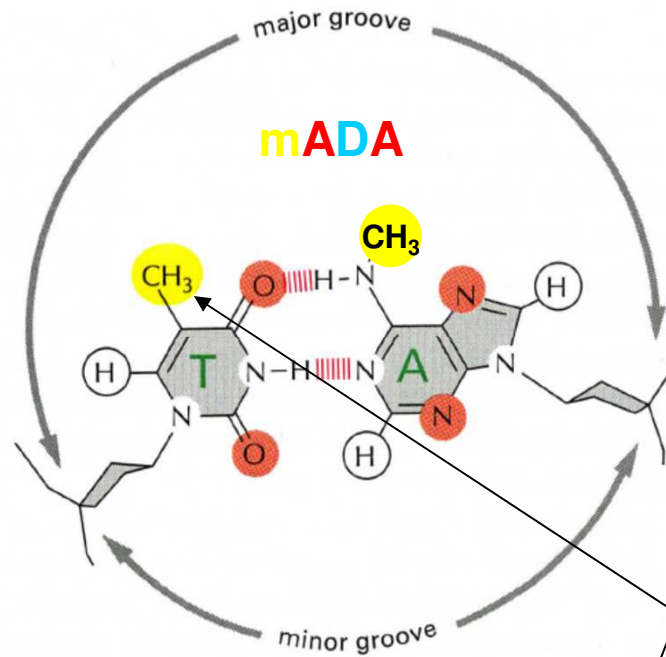
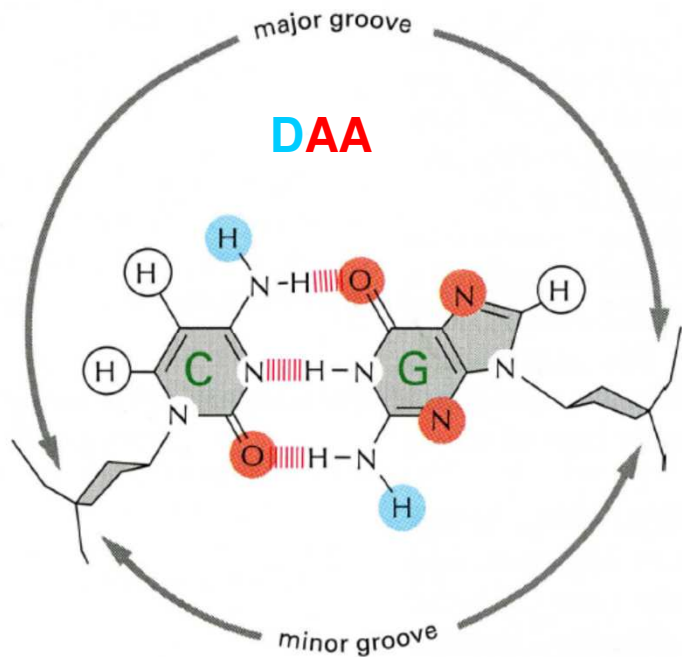


Minor groove



sekvenčně-specifický protein kontaktuje báze („direct“ readout) – skrze velký nebo malý žlábek – **velký žlábek** je lépe přístupný – vodíkové vazby (donor vs akceptor elektronu)

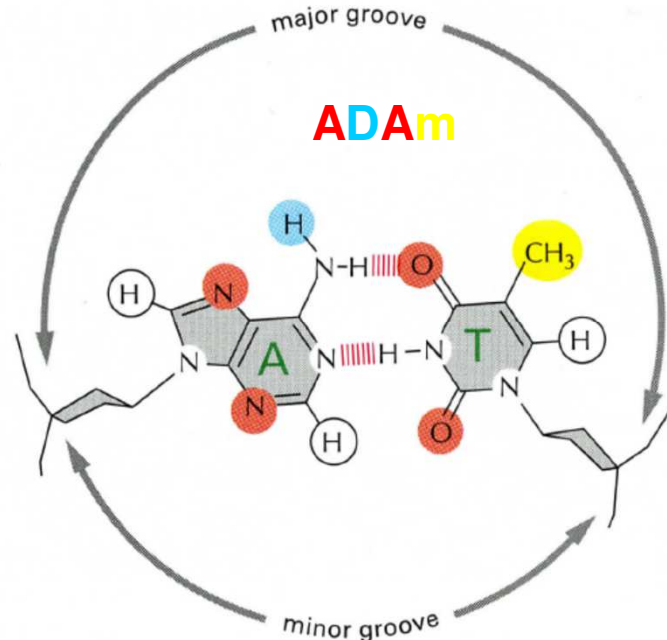
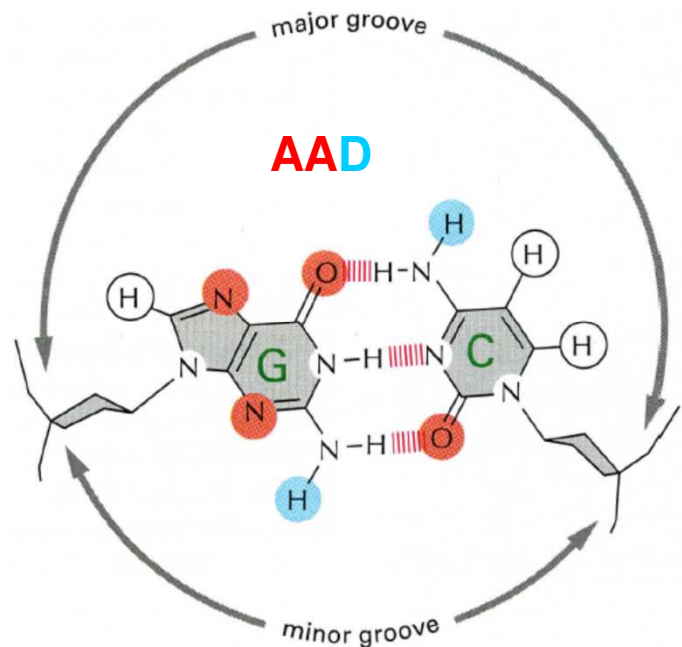




Jak odliší
protein různé
páry bází?



“base readout”

Pozice donor vs
akceptor
+ metyl skupina



metylace Ade u
bakterií změna!

KEY:

-  = H-bond acceptor
-  = H-bond donor
-  = hydrogen atom
-  = methyl group

Vazba proteinů s DNA prostřednictvím vodíkových vazeb

- **Velký žlábek** má velikost odpovídající rozměrům α -šroubovice a má exponované H-vazebné skupiny
- Ade zbytky C-6(NH₂) a N-7 mohou tvořit specifické vodíkové vazby s **Gln** a **Asn**
- Gua může tvořit specifické vodíkové vazby s **Arg**

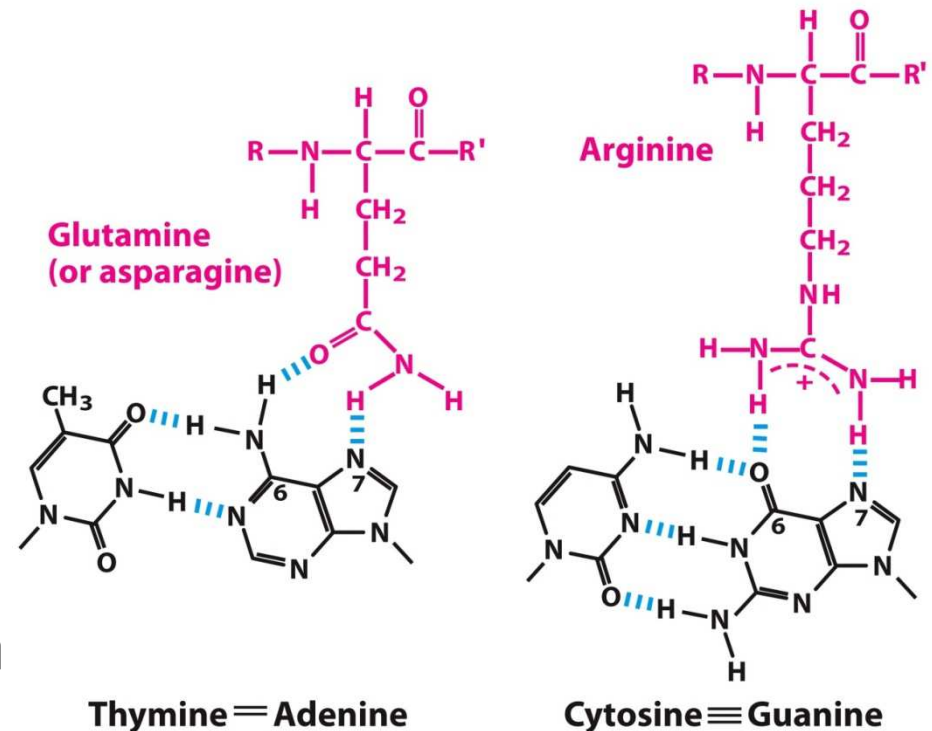
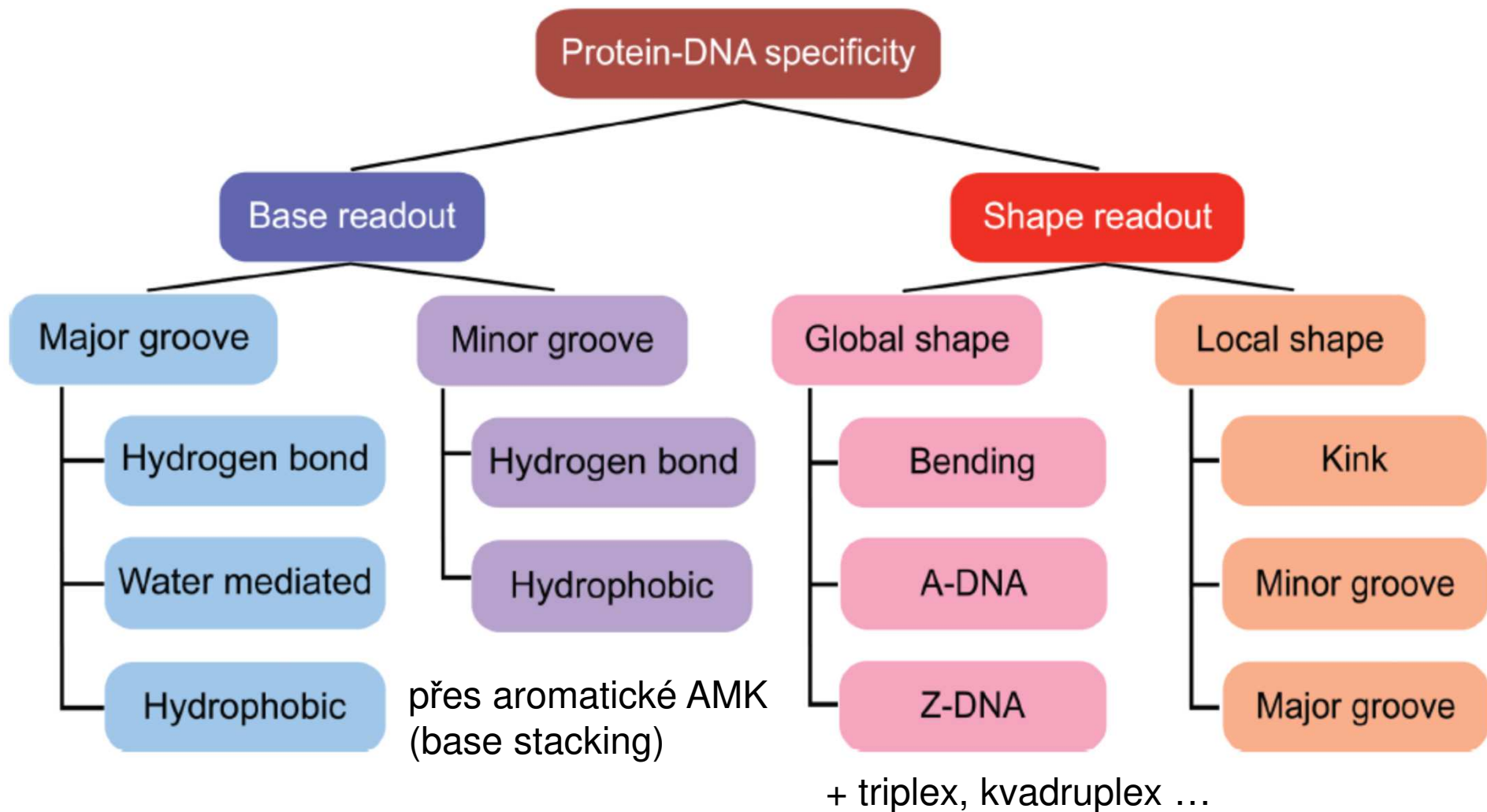


Figure 28-10
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Silná vazba, sekvenčně specifická - afinita nM – μ M
Slabá vazba, strukturně specifická - afinita μ M – mM



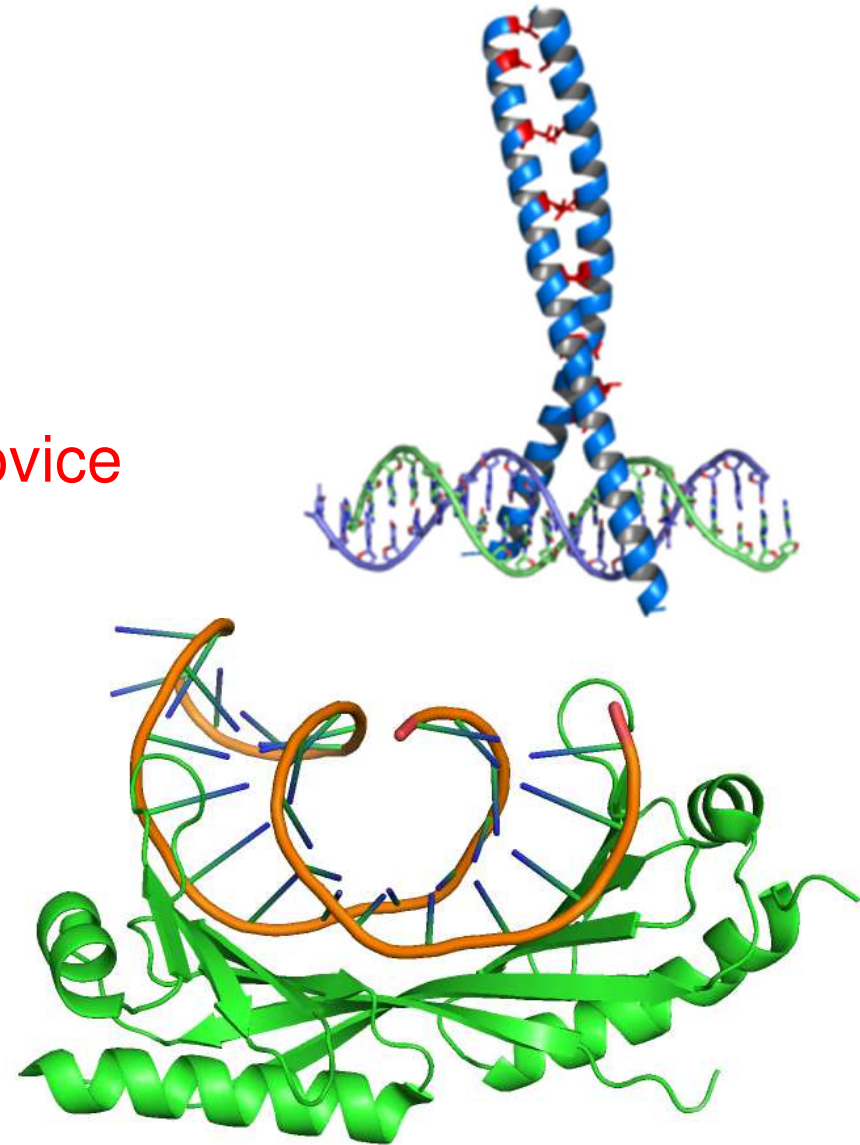
- více jak 70 SCOP superrodin (strukturních motivů)
- dle sekundárních struktur – α -šroubovice (17), β -listy (7), smíšené α/β motivy (48)

Motivy DNA-vazebných domén

- **Zipper typ**
 - Leucinový zip
 - Helix-loop-helix
- **Helix-otáčka-helix**
 - HTH
 - Winged helix
 - TALE
- **Zinkový prst**
 - $\beta\beta\alpha$ zinc-finger
 - Hormon-receptor
 - Loop-sheet-helix
 - Gal4
- **Histon, HMG-box**
- **β -sheet motivy**

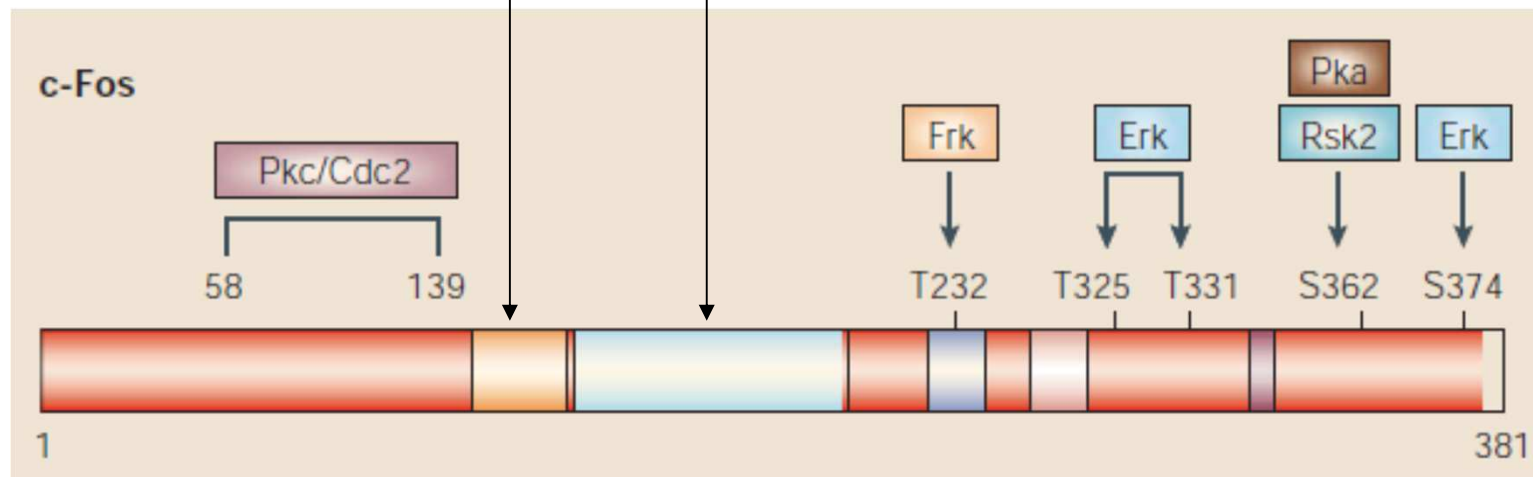
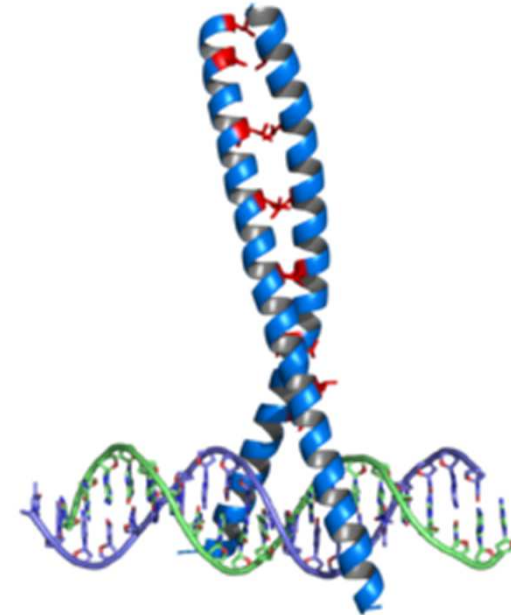
α -šroubovice

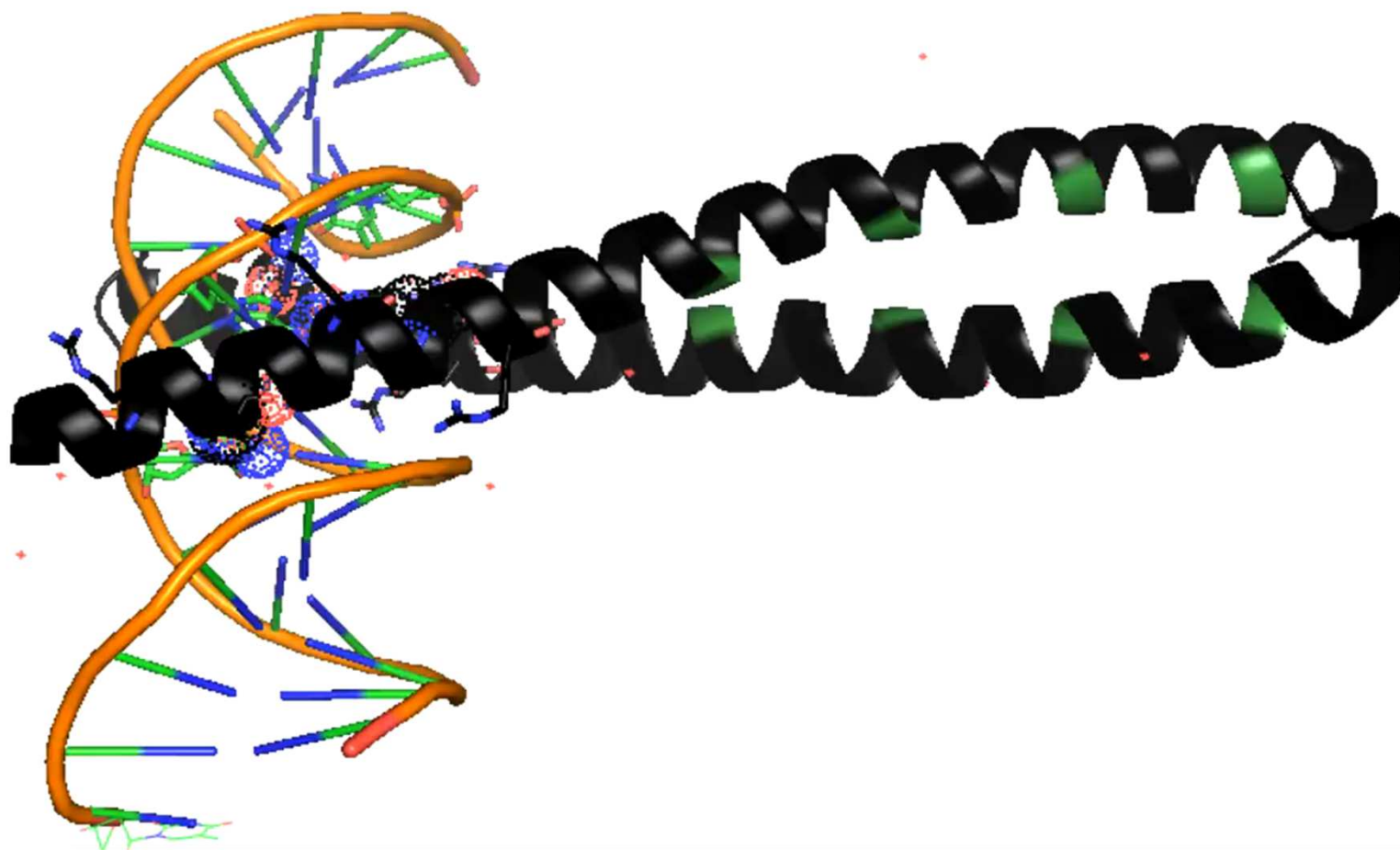
β -listy



Motivy DNA vazebných domén

- **Zipper typ** (dle způsobu dimerizace)
 - **Leucinový zip** (tzv. bZIP = basic)
(transkr. fakt. γ GCN4, c-Jun/c-Fos=AP-1)
 - 2 α -šroubovice
 - coiled-coil (>30AMK, Leu, C-term)
 - bazická část (N-terminus, navazuje na CC)
 - bazická šroubovice vázána do VŽ



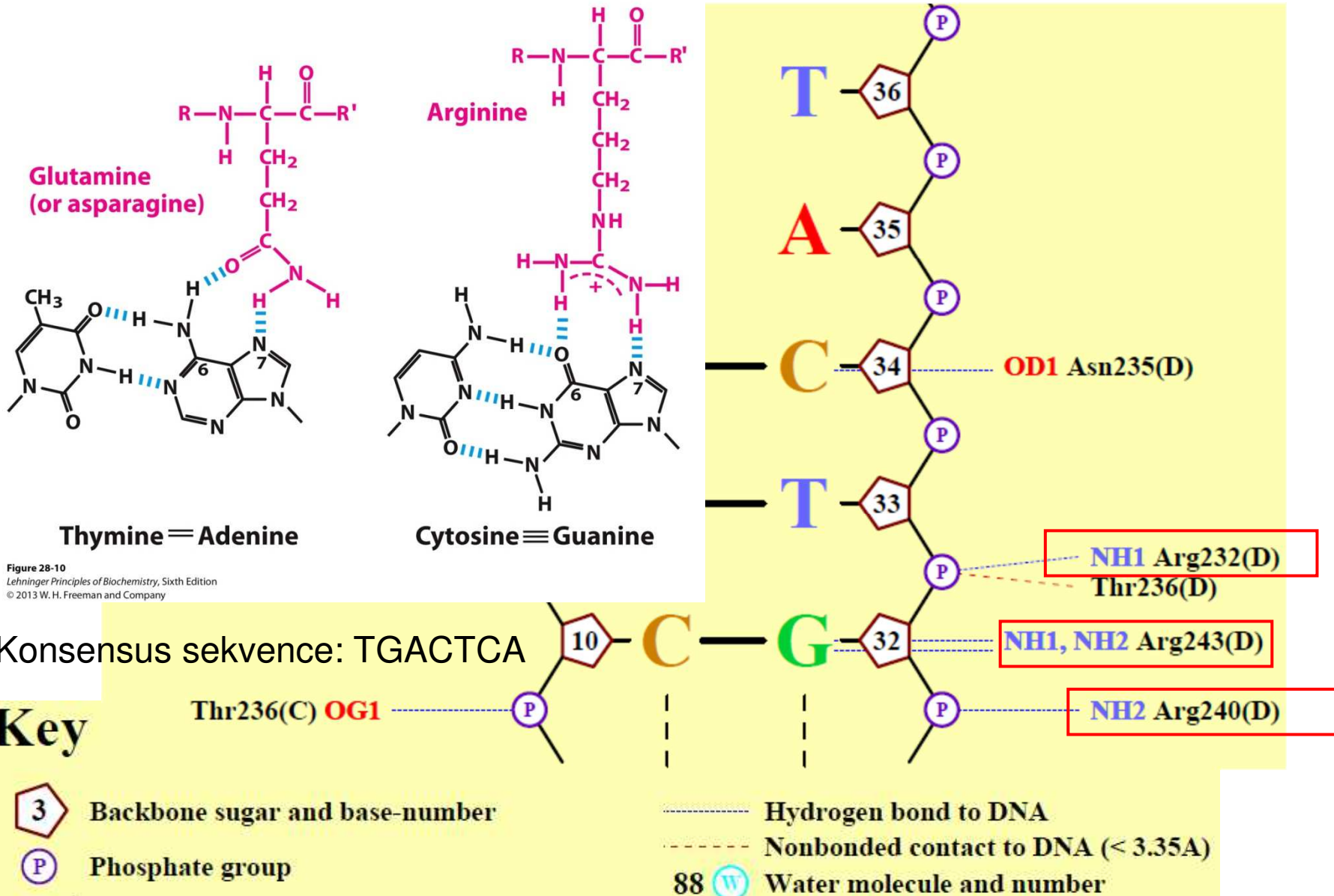


Interakce bazických AMK: Arg(232+240)=PO₄, Arg(243)=Gua

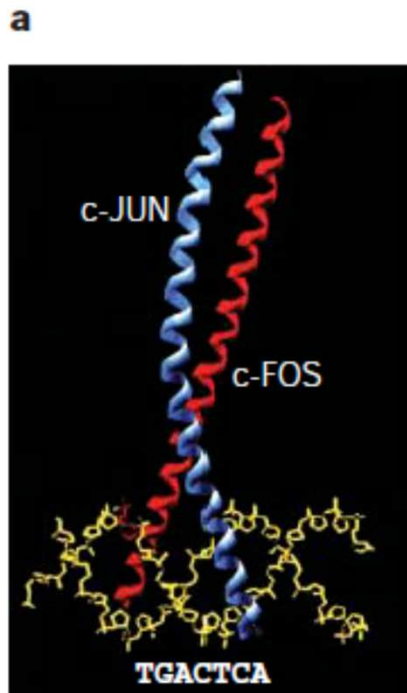
Konsensus sekvence: TGACTCA

GCN4 – regulace genů pro syntézu AMK

PDB: 1YSA



Jones a spol., NAR, 2003



AP-1

b

TRE: TGACTCA
ACTGAGT

CRE: TGACGTCA
ACTGCAGT

MARE I: TGCTGACTCAGCA
ACGACTGAGTCGT

MARE II: TGCTGACGTCAGCA
ACGACTGCAGTCGT

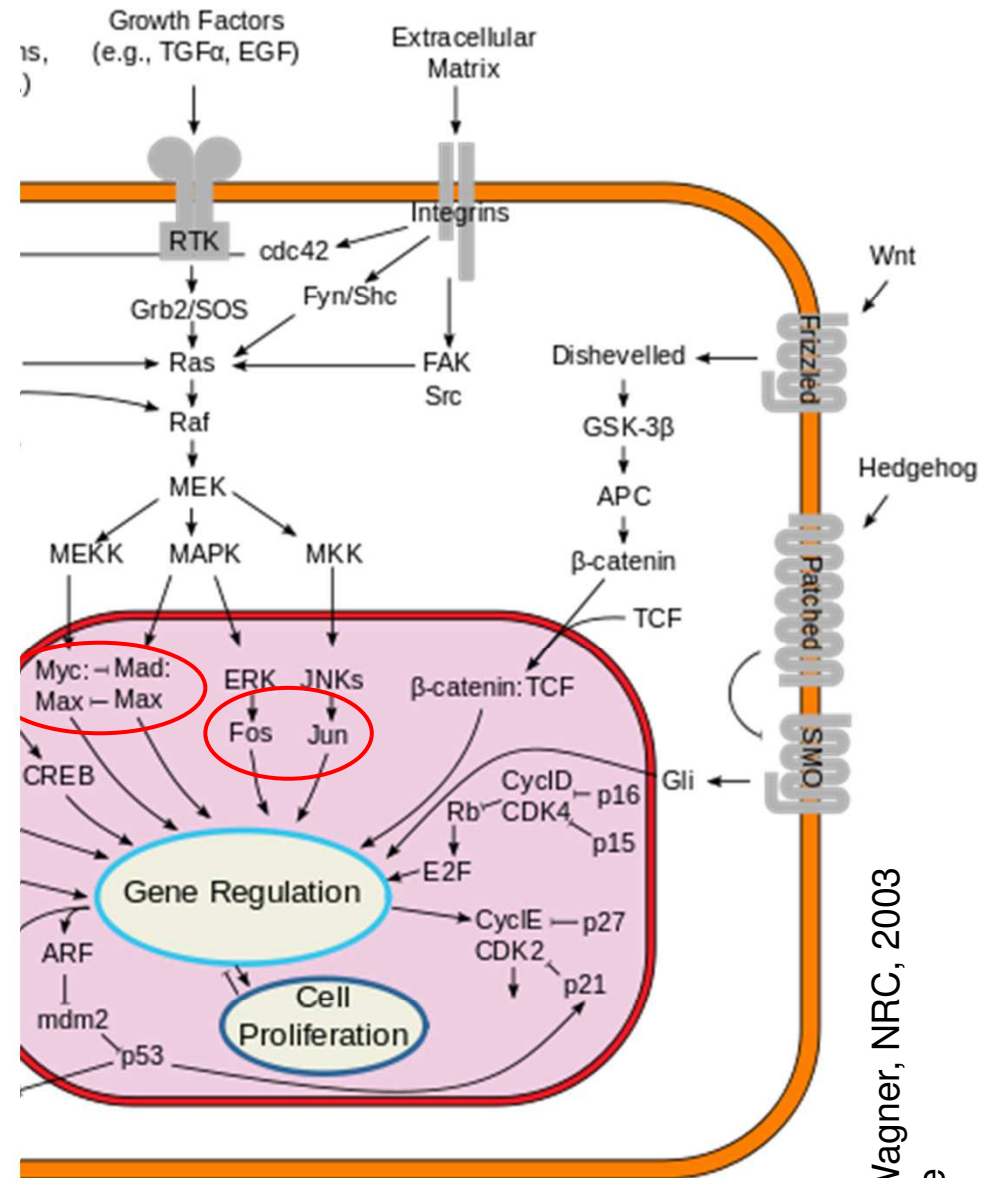
ARE: a/gTGACnnnGC
t/cACTGnnnCG

c homo/hetero

c-JUN	c-JUN	(TRE > CRE)
	JUNB	(TRE > CRE)
	JUND	(TRE > CRE)
	FOSB	(TRE > CRE)
	FRA1	(TRE > CRE)
	FRA2	(TRE > CRE)
	ATFa	(TRE = CRE)
	ATF2	(CRE > TRE)
	ATF3	(CRE > TRE)
	ATF4	(CRE)
	B-ATF	(TRE > CRE)
	c-MAF	(MARE I/II)
	MAFA	(MARE I/II)
	NRL	(TRE-related)
	MAFF/G/K	(MARE I/II)
	NRF1	(ARE)
	NRF2	(ARE)
	NFIL-6	(TRE)

d heterodimery

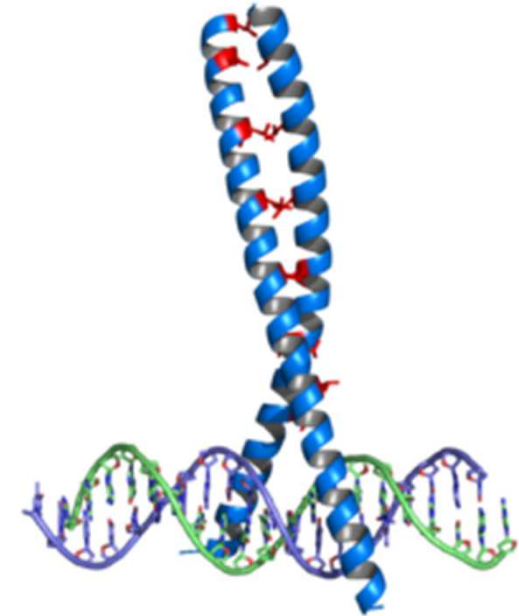
c-FOS	c-JUN	(TRE > CRE)
	JUNB	(TRE > CRE)
	JUND	(TRE > CRE)
	ATFa	(No binding)
	ATF2	(CRE > TRE)
	ATF4	(CRE)
	c-MAF	(MARE I/II)
	MAFA	(MARE I/II)
	MAFB	(MARE I/II)
	NRL	(TRE-related)
	MAFF/G/K	(MARE I/II)
	NRF2	(ARE)
	NFIL6	(TRE)



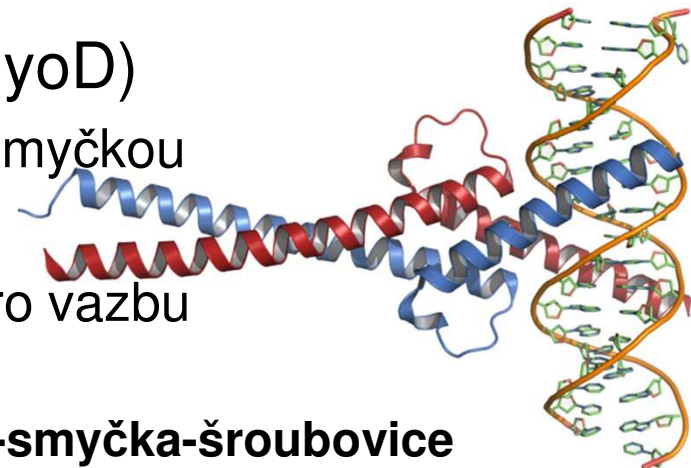
Kombinace – ruzná specifita/afinita

Motivy DNA-vazebných domén

- **Zipper typ** (dle způsobu dimerizace)
 - **Leucinový zip** (tzv. bZIP = basic – transcr. fact. γ GCN4, c-Jun/c-Fos)
 - 2 α -helixy (2 x 60 AMK)
 - coiled-coil (30AMK, Leu, C-term)
 - bazická část (N-terminus, navazuje na CC)
 - bazická šroubovice vázána do VŽ



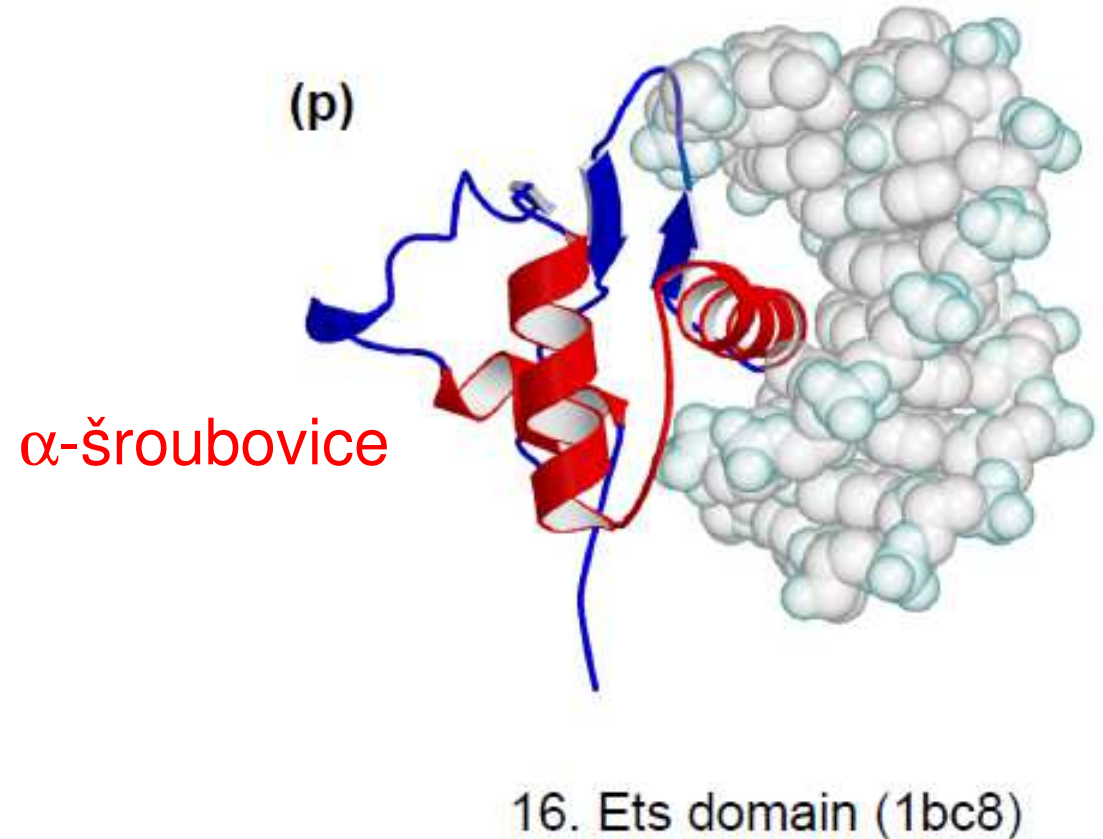
- **Helix-loop-helix** (c-Myc/Max, MyoD)
 - CC a bazické části jsou odděleny smyčkou
 - bazická šroubovice vázána do VŽ
 - smyčka poskytuje větší flexibilitu pro vazbu



šroubovice-smyčka-šroubovice

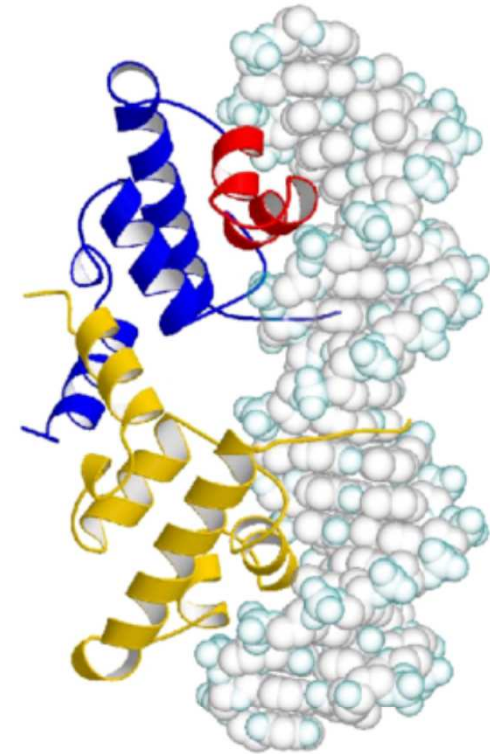
Motivy DNA vazebných domén

- **Zipper typ**
 - Leucinový zip
 - Helix-loop-helix
- **Helix-otáčka-helix**
 - HTH
 - Winged helix
 - TALE
- **Zinkový prst**
 - $\beta\beta\alpha$ zinc-finger
 - Hormon-receptor
 - Loop-sheet-helix
 - Gal4

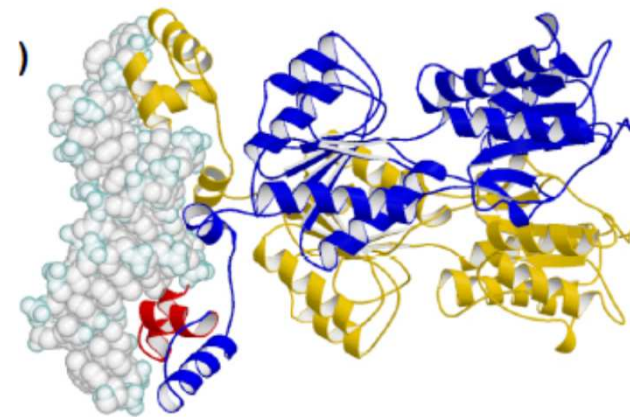


Helix-turn-helix motiv (HTH)

- Obsahuje vzájemně kolmé šroubovice
 - α -helix pro vazbu na DNA („recognition“) - β -obrátká – druhá šroubovice
 - Sekvenčně-specifická vazba prostřednictvím „recognition“ šroubovice a velkého žlábků
 - nejčastější motiv u prokaryot - homodimery vážou palindromické sekvence
 - HTH motiv se obvykle vyskytuje ve svazku 3-6 šroubovic (stabilizovaných hydrofobním jádrem)
 - motiv může být buď součástí hlavního proteinu (Cro) nebo z něj může pouze vybíhat (LacI)

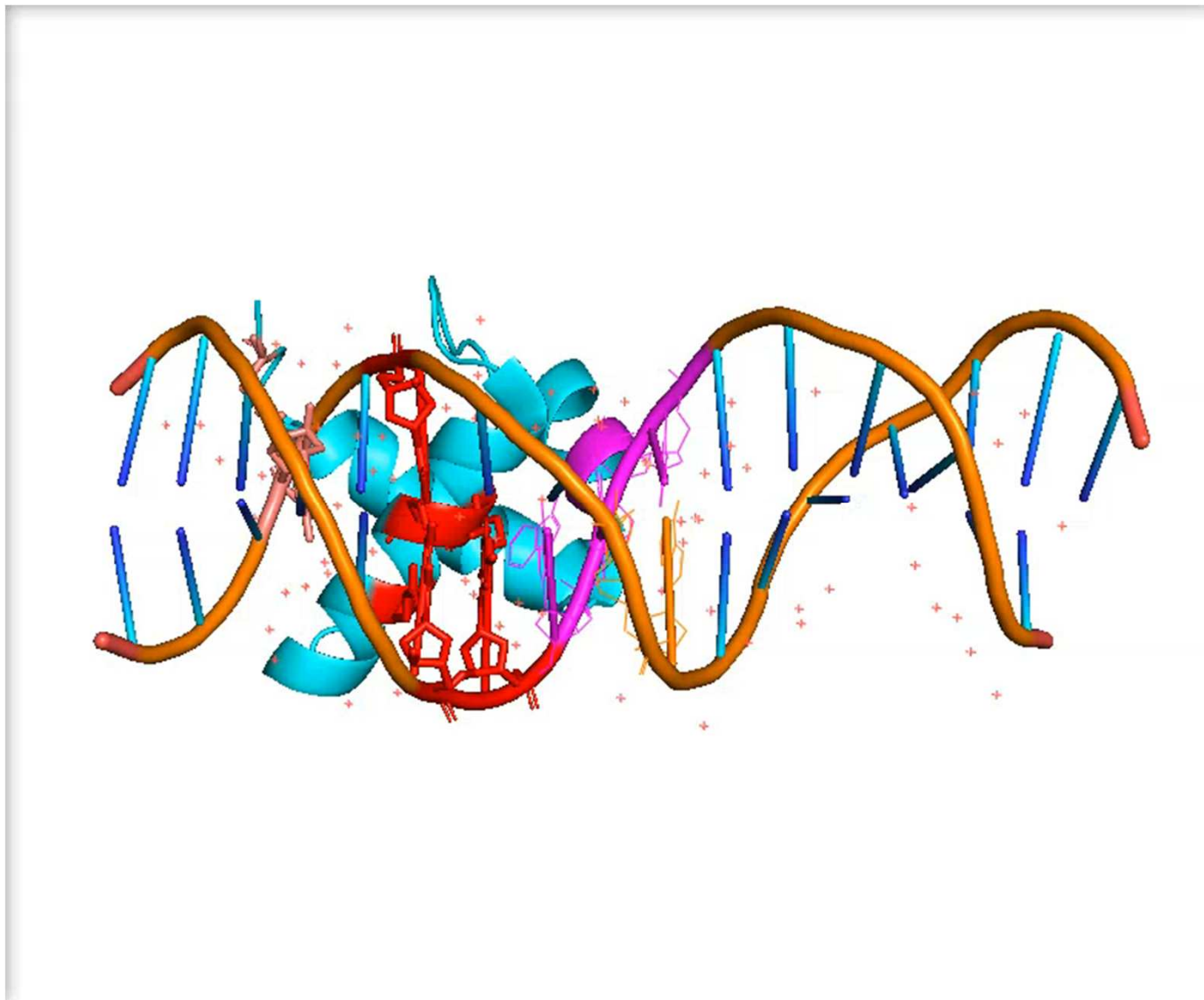


1. Cro and Repressor (1lmb)



Luscombe et al, Genome Biology, 2000

3. LacI repressor (1wet)



AMK motiv: **KDRWR**

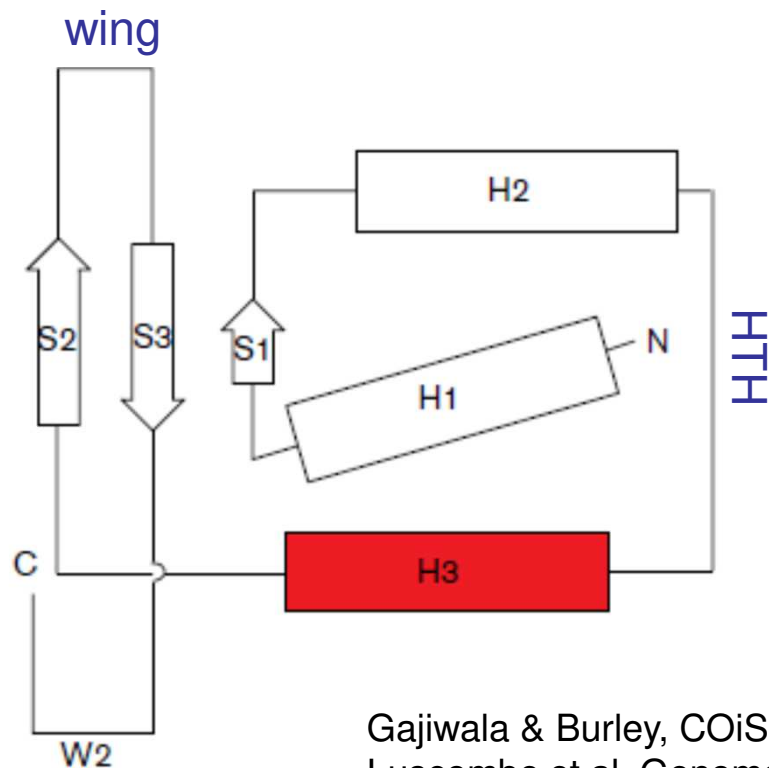
DNA sekvence: TTA**GGG** (komplementární: CC**CTAA**)

TRF2 (myb) doména – vazba na telomery (Shelterin komplex)

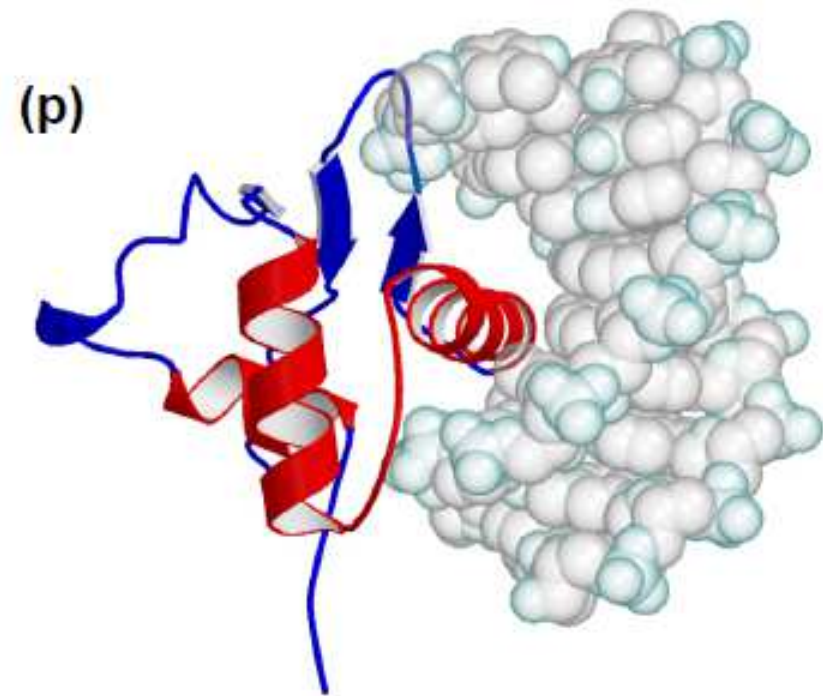
PDB: 1W0U

„Winged“ helix (okřídlená šroubovice)

- „winged“ HTH obsahuje „recognition“ šroubovici (**H3**) a β -listy, které poskytují další kontakty s DNA (smíšený α/β typ)



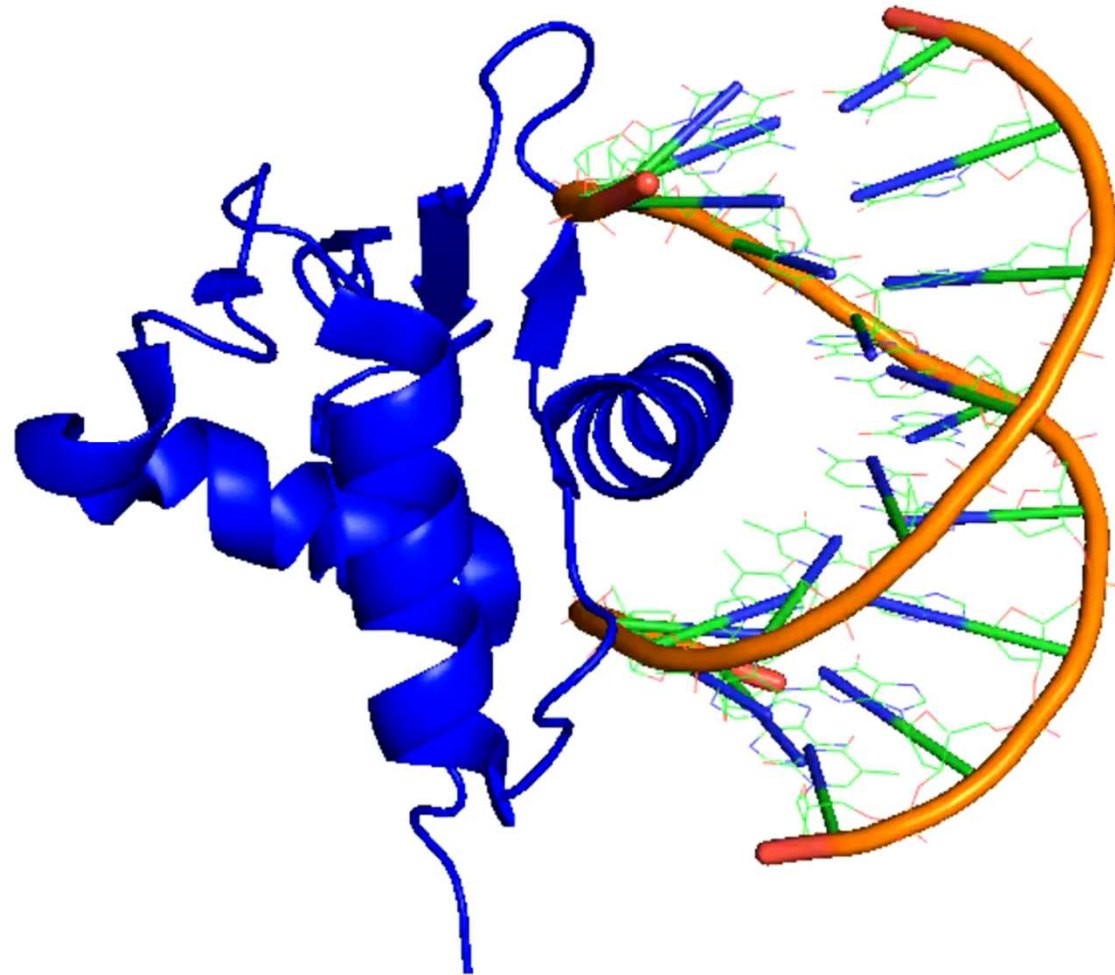
Gajiwala & Burley, COiSB, 2000
Luscombe et al, Genome Biology, 2000



16. Ets domain (1bc8)

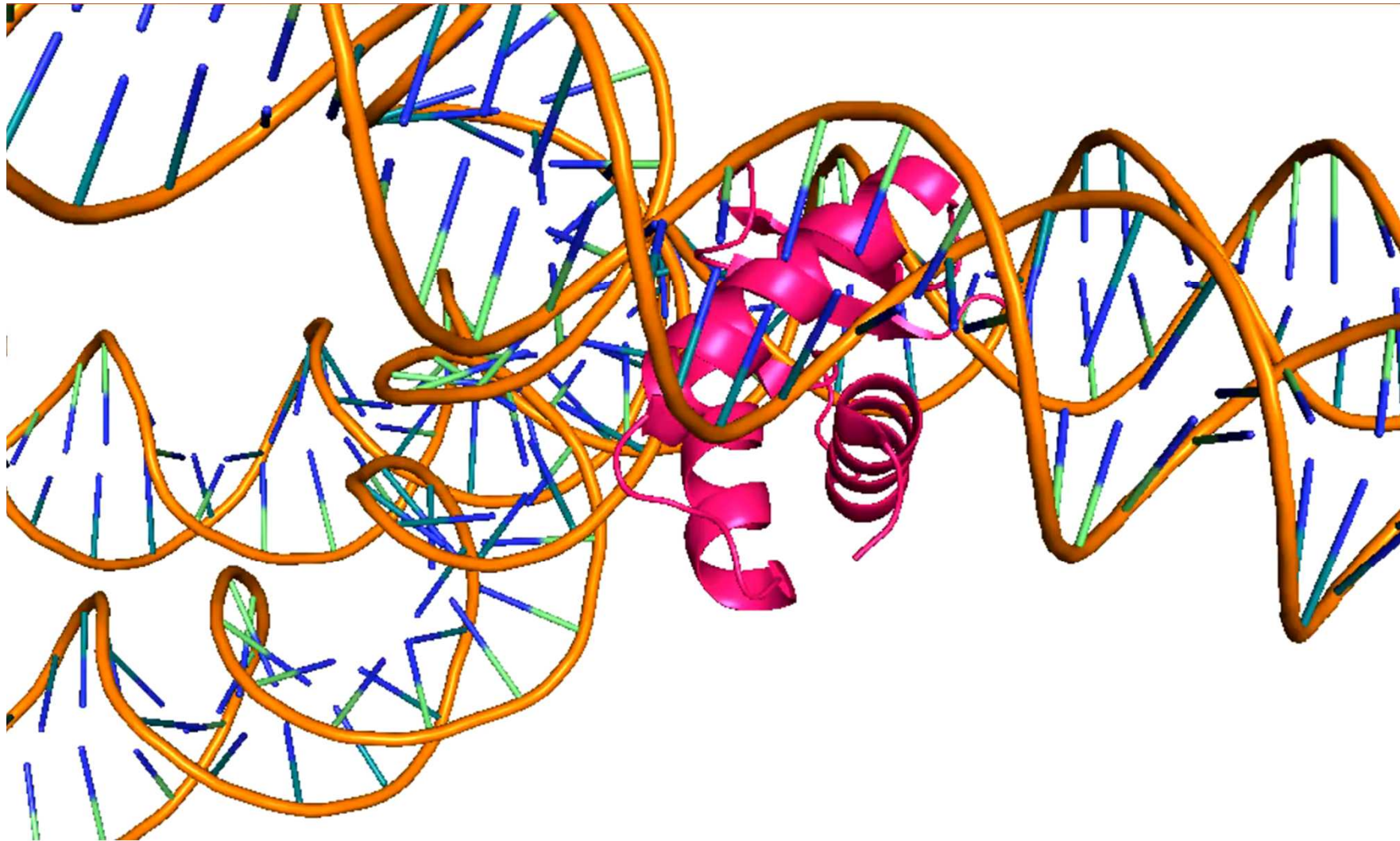
Méně často křídlo ve VŽ a cukr-fosfátová kostra se šroubovicí (hRFX1)

Interakce bazí se šroubovicí (H3) a křídla s cukr-fosfátovou kostrou



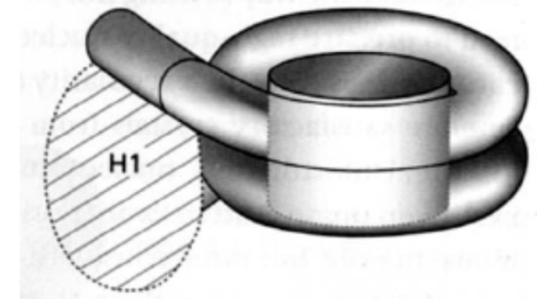
PDB: 1BC8, SAP-1

Méně často křídlo ve VŽ a cukr-fosfátová kostra se šroubovicí (hRFX1)



PDB: 5NLO

Histon H1/H5 interaguje s DNA vybíhající z nukleosomů (kompaktnější struktura) – WH doména může vytvářet více kontaktů (intergaují: H2, H3 i křídlo s 3 DNA řetězci)



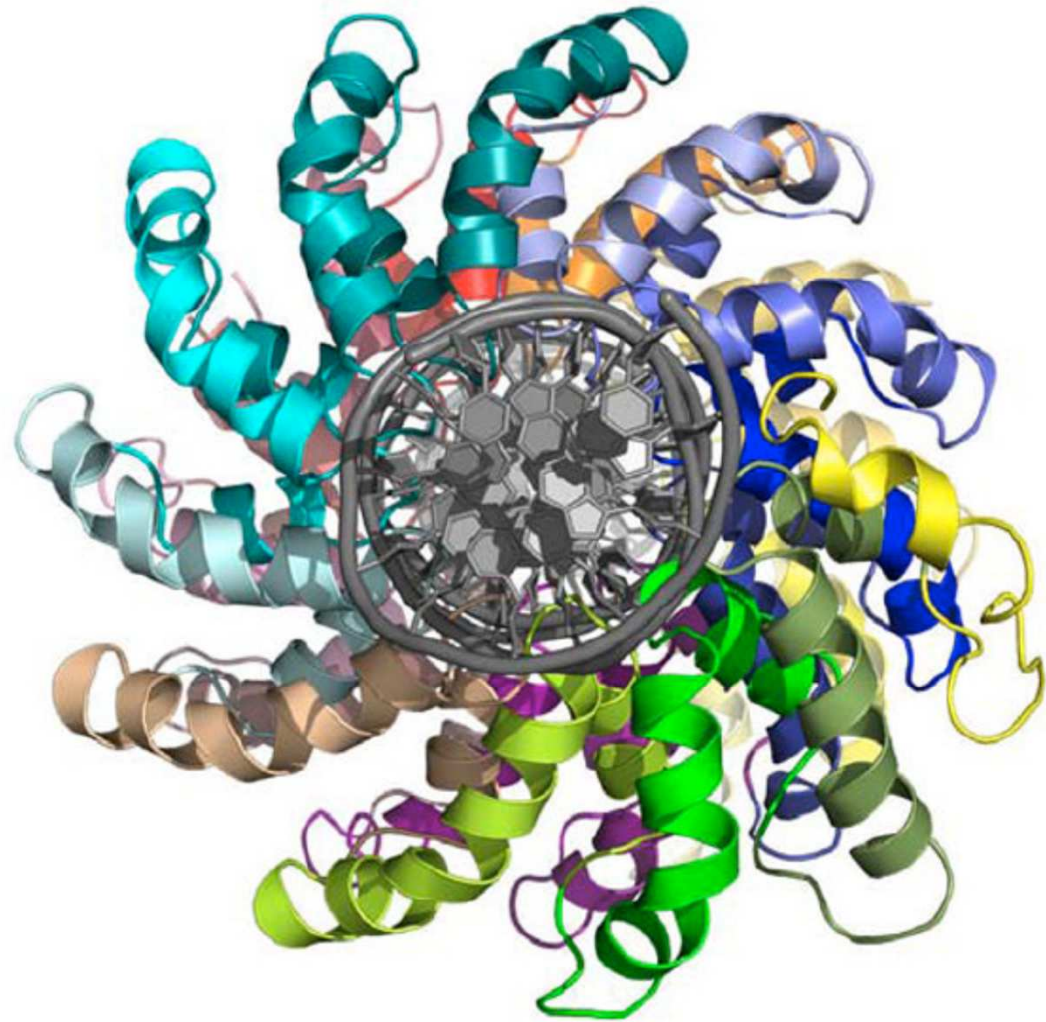
Transcription activator-like effectors (TALE)

Patogenní bakterie injikují do rostlinných buněk
ovlivňují transkripci hostitelských rostlinných promotorů



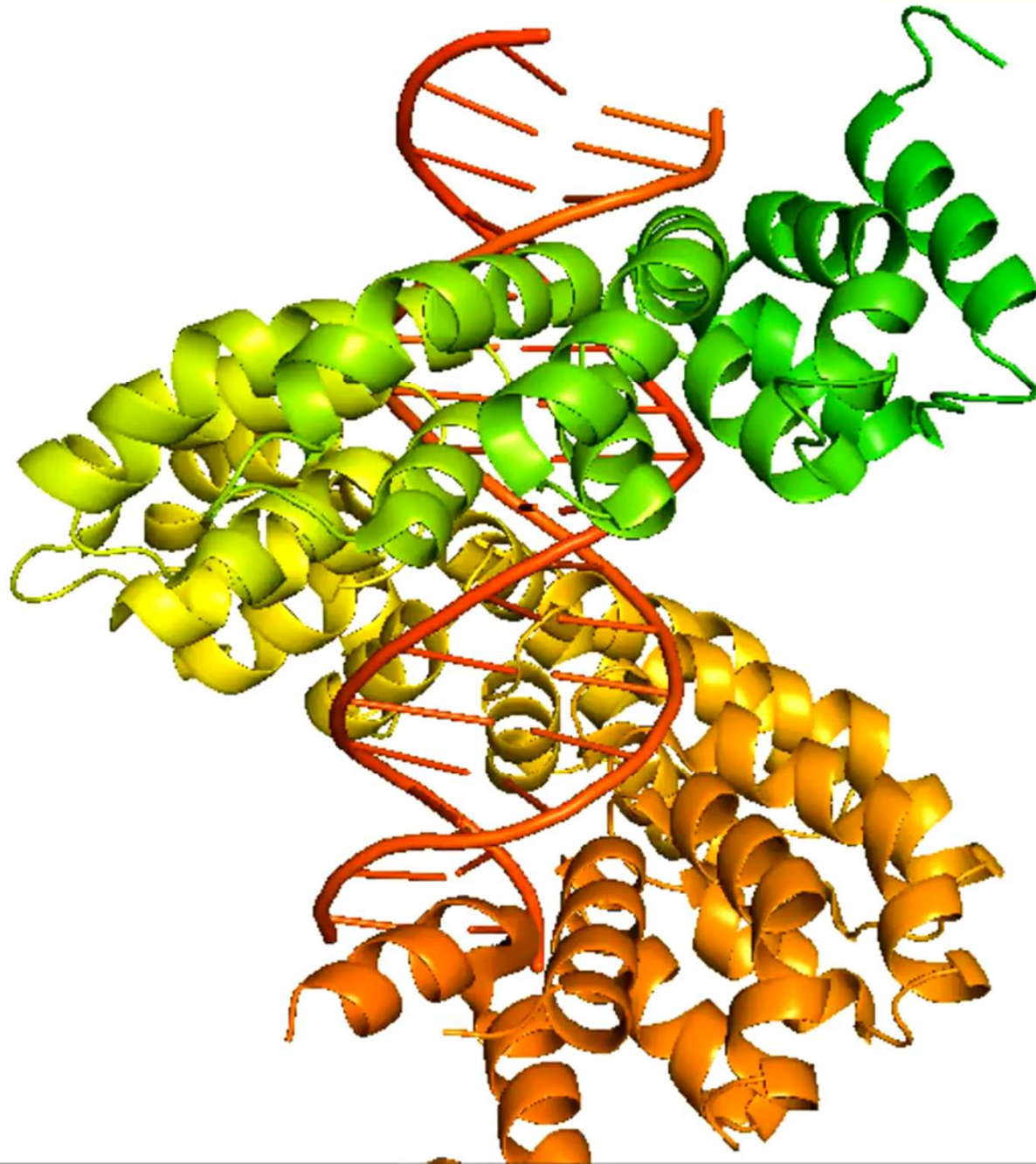
PthXo1

23 repetitivních obtáčů DNA ve VŽ

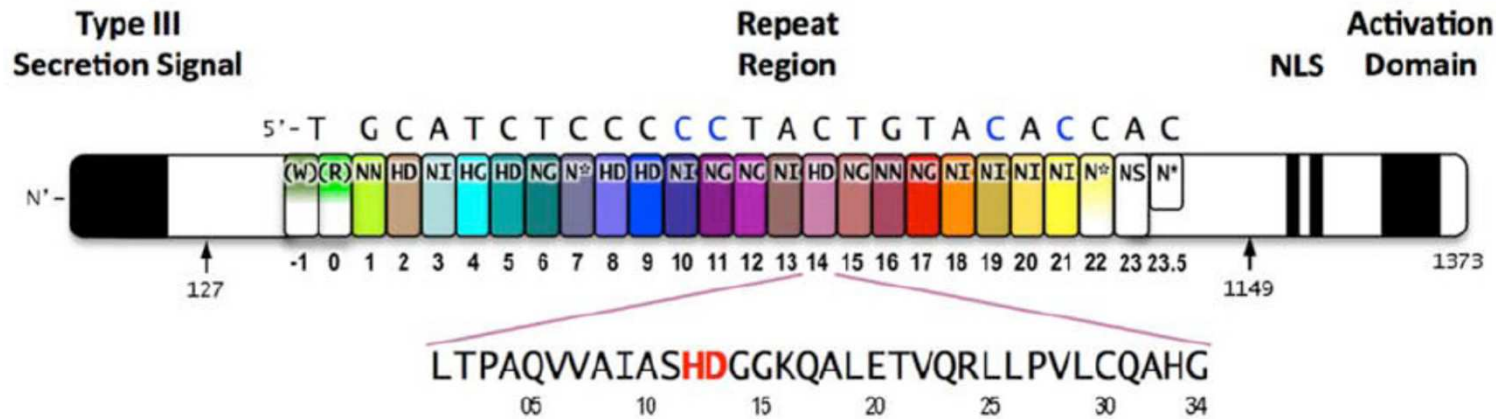


TALEN technologie

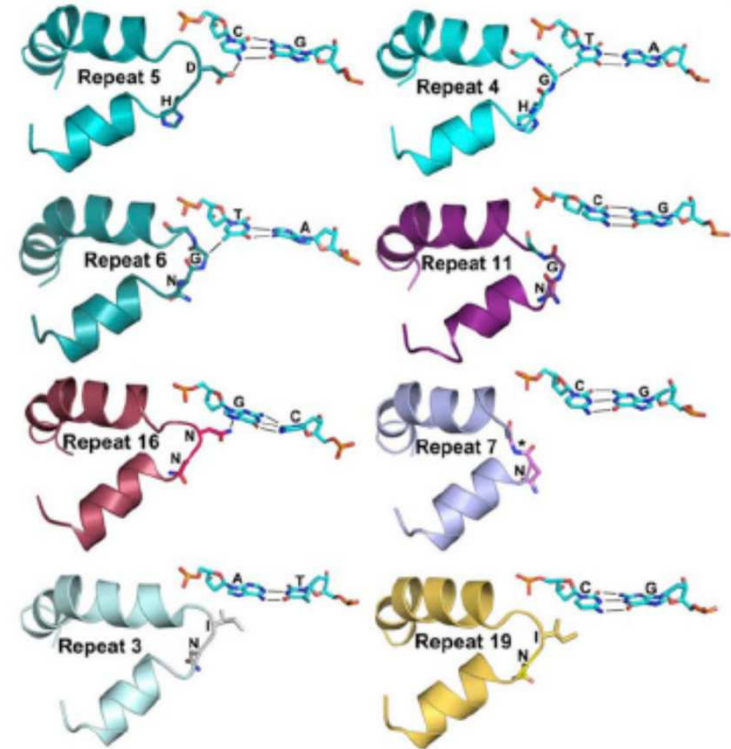
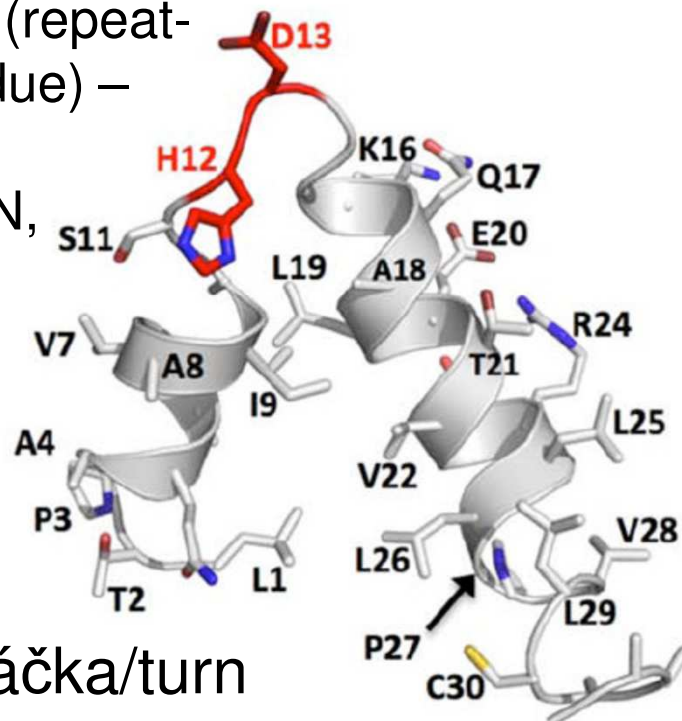
Mak et al, Science, 2012



Interaguje otáčka/turn spíše než šroubovice, PDB: 3V6T



Tandemové repetice (34)
 AMK v poziciích 12 a 13
 určují specifitu (repeat-
 variable diresidue) –
 hlavní:
 HD, NG, NI, NN,
 NS, HG

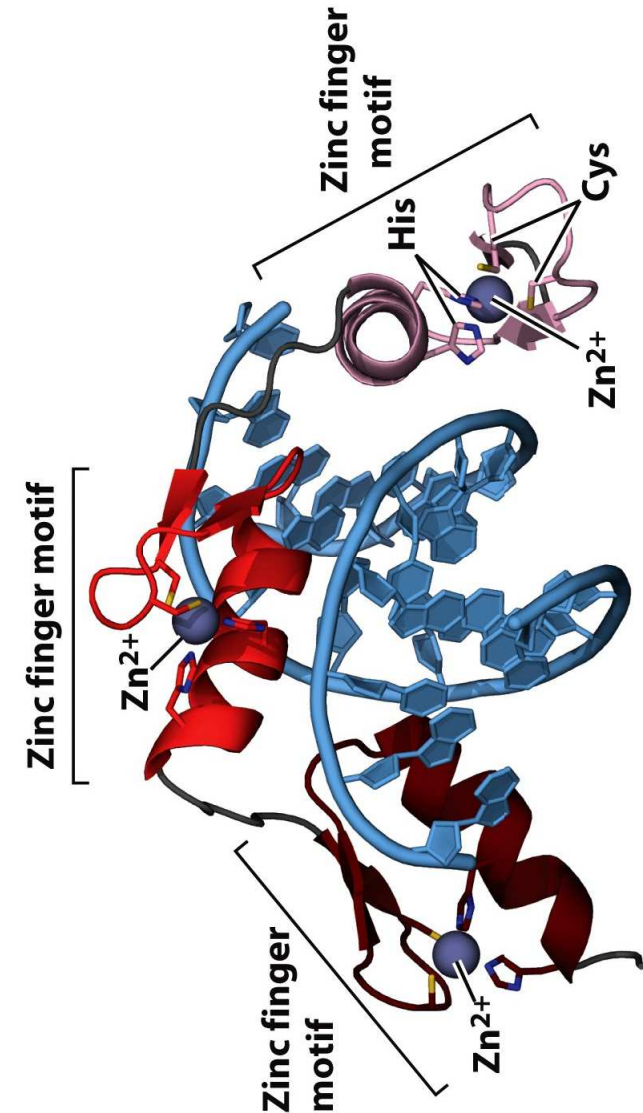


Interaguje otáčka/turn
 spíše než šroubovice

Motivy DNA-vazebných domén

- **Zipper typ**
 - Leucinový zip
 - Helix-loop-helix
- **Helix-otáčka-helix**
 - HTH
 - Winged helix
 - TALE
- **Zinkový motiv**
 - $\beta\beta\alpha$ zinc-finger
 - Hormon-receptor
 - Loop-sheet-helix
 - Gal4

α -šroubovice

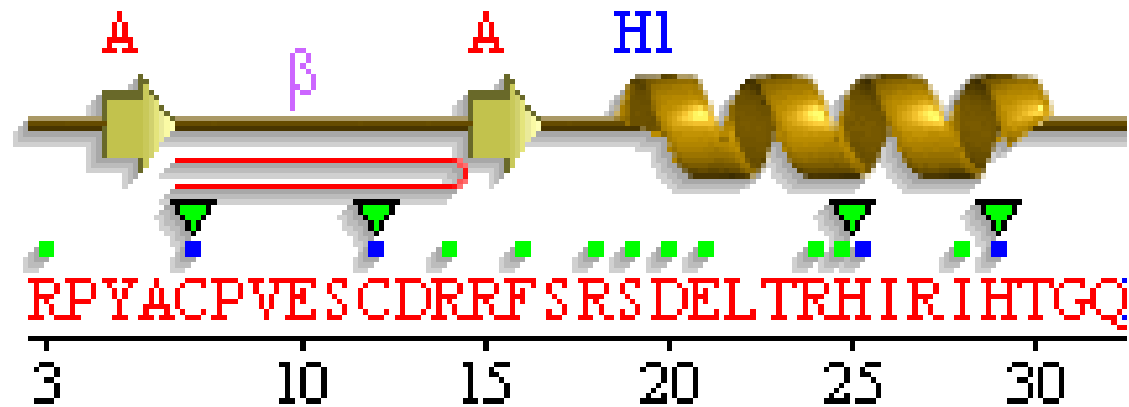


Zinc-finger/Zinkový prst

- cca 30 AMK ve dvou krátkých antiparalelních β -listech a α -šroubovici
- smyčka („hairpin“) stabilizovaná („crosslinked“) Zn^{2+} - **koordinovaný** 4xCys nebo 2xCys + 2xHis (tetraedrická struktura)

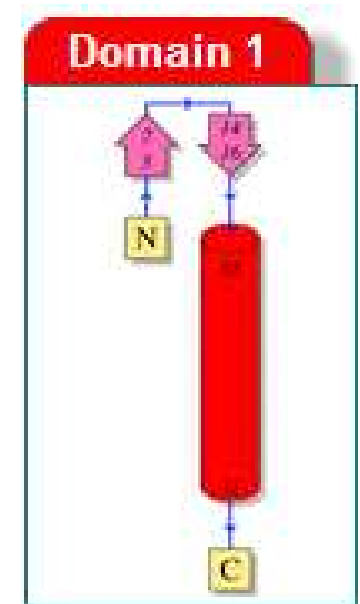
C2H2 motiv:

Cys- X_{2-4} -Cys- X_3 -Phe- X_5 -Leu- X_2 -His- X_3 -His



Motifs: β beta turn beta hairpin

Residue contacts: to DNA/RNA to metal

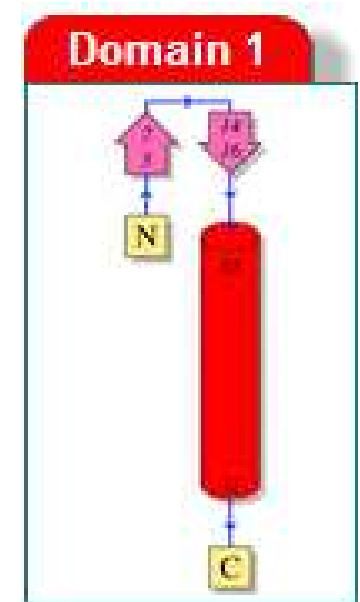
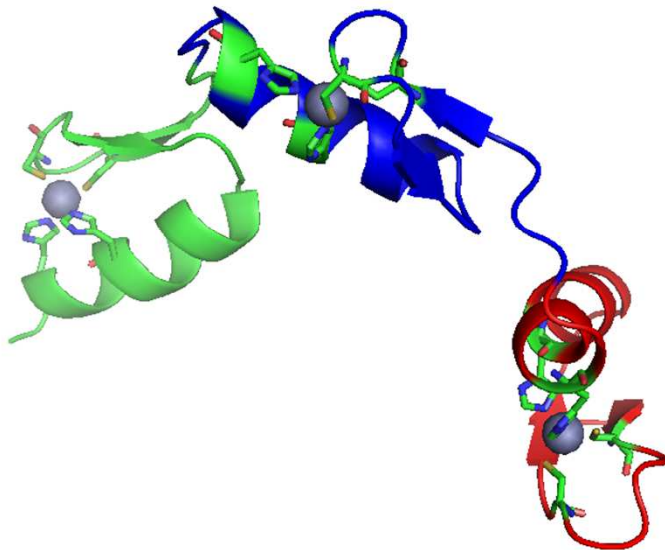


Zinc-finger/Zinkový prst

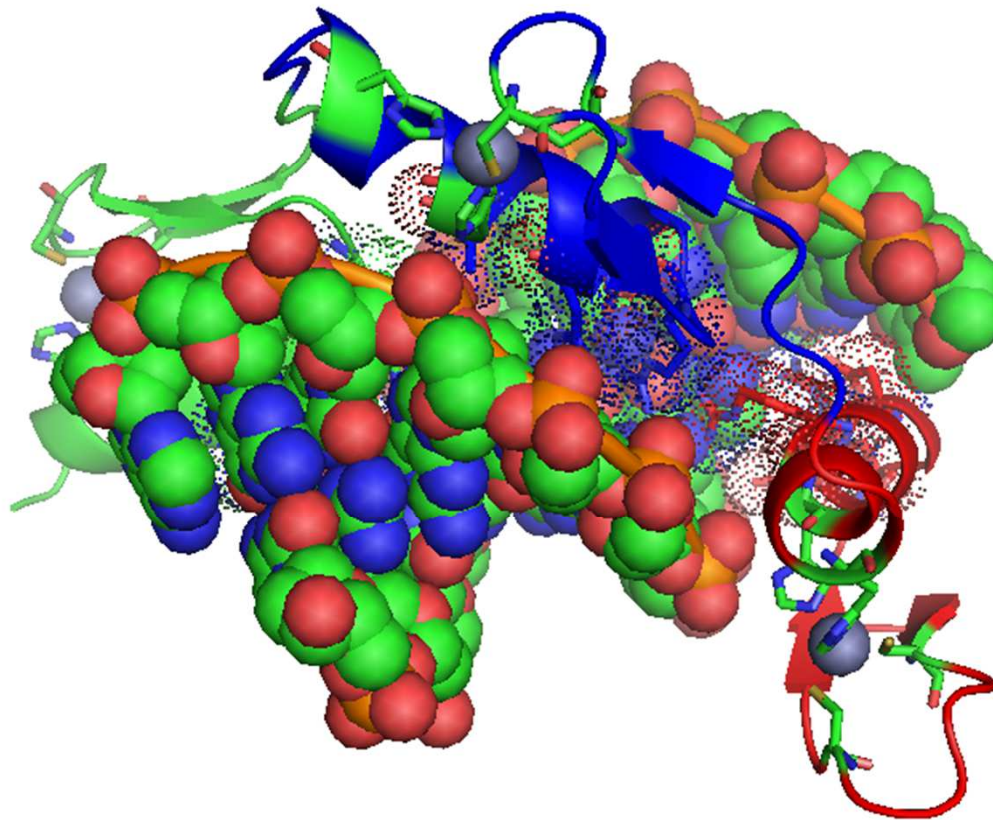
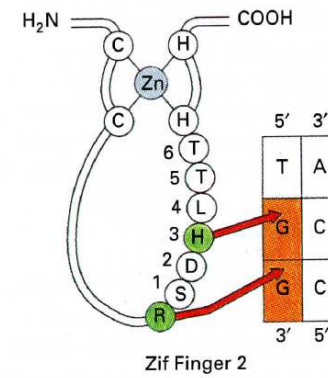
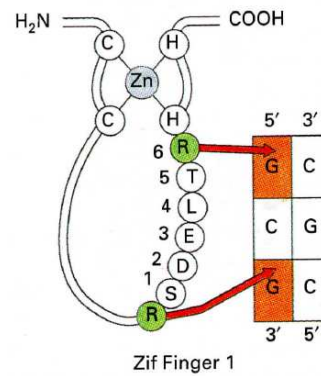
- cca 30 AMK ve dvou krátkých antiparalelních β -listech a α -šroubovici
- smyčka („hairpin“) stabilizovaná („crosslinked“) Zn^{2+} - **koordinovaný** 4xCys nebo 2xCys + 2xHis (tetraedrická struktura)

C2H2 motiv:

Cys-X₂₋₄-Cys-X₃-Phe-X₅-Leu-X₂-His-X₃-His

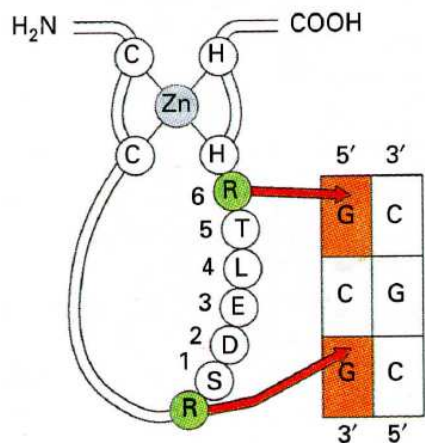


- 3x v Zif268, PDB=1zaa
- α -šroubovice se váže do VŽ
- v tandemu obtáčí VŽ
- AMK na pozici 0 – 6; variancemi AMK
=> sekvenční specifita



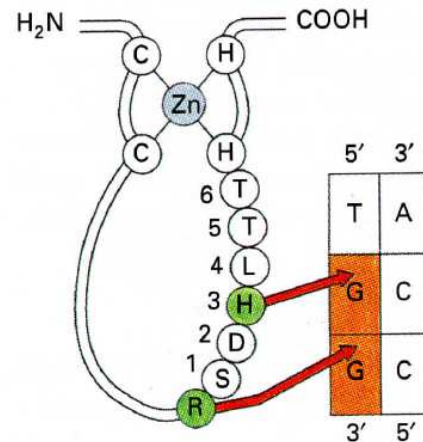
- AMK na pozici 0 – 6; variancemi AMK v těchto pozicích lze dosáhnout různé sekvenční specifity

- α -šroubovice váže 2, **3** nebo 4 sousední páry bazí



Zif Finger 1

Zif268



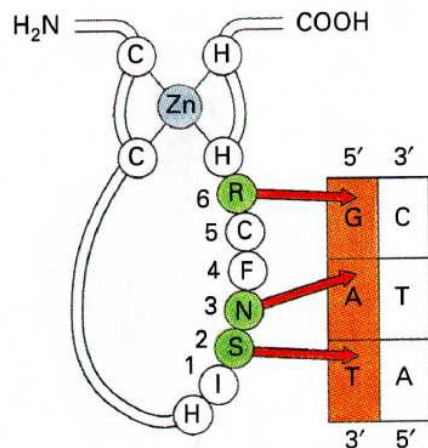
Zif Finger 2

- nejčastější jsou kontakty

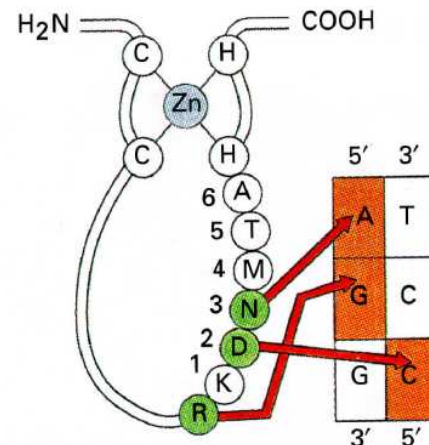
Gua-Arg

- Gua se může vázat i na His, Lys, Ser

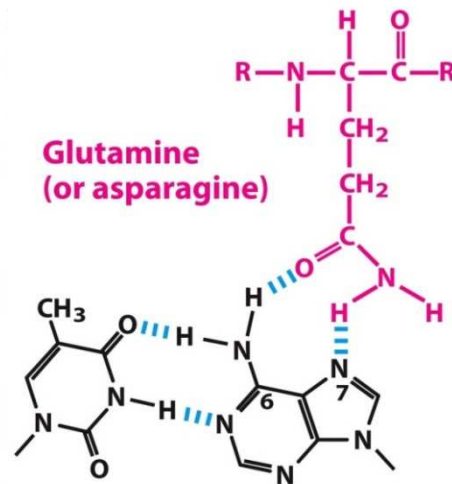
- Ser se může vázat na T či A



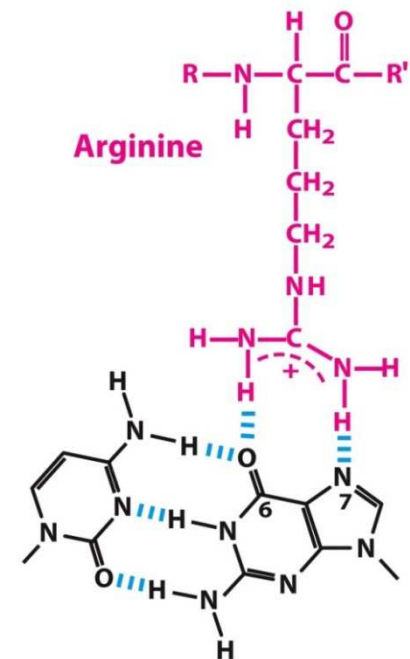
TTK Finger 1



TTK Finger 2



Thymine = Adenine



Cytosine ≡ Guanine

- Dobře charakterizované DNA-proteinové kontakty – je známá specifita ZFs pro všech 64 možných kombinací 3 sousedních bp
- Lze pro specifickou sekvenci DNA poskládat ZFs – nová technologie „zinc nuclease“ pro genové manipulace

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://zf.princeton.edu/index.php>. The page title is "Predicting DNA-binding Specificities for Cys₂His₂ Zinc Finger Proteins" and the subtitle is "A DNA binding site predictor for Cys₂His₂ Zinc Finger Proteins".

The page content includes:

- Home Page** (highlighted in blue)
- Protein-DNA Form**
- Generate Sequence Logo**
- Downloads**
- Analyze Genomic Sequence**
- Help**
- Contact Us**

Welcome to our new site!

For a given C₂H₂ zinc finger protein, we predict a position weight matrix representing its DNA binding specificity and display it as a sequence logo. This result can be used further to search genomic sequences for putative binding sites.

This site serves as an interface between a user's input and a set of prediction algorithms that are able to create the mentioned logos. It consists of a protein input screen, followed by the selection of the desired set of fingers, and the algorithm to be used. The results are delivered through a simple HTML page that contains the generated sequence logo.



<http://zf.princeton.edu>

This research has been supported by NSF CCF-0542187 and NIH GM076275

Disclaimer: Works better with Firefox v2+, Safari v3+ or Opera v9+

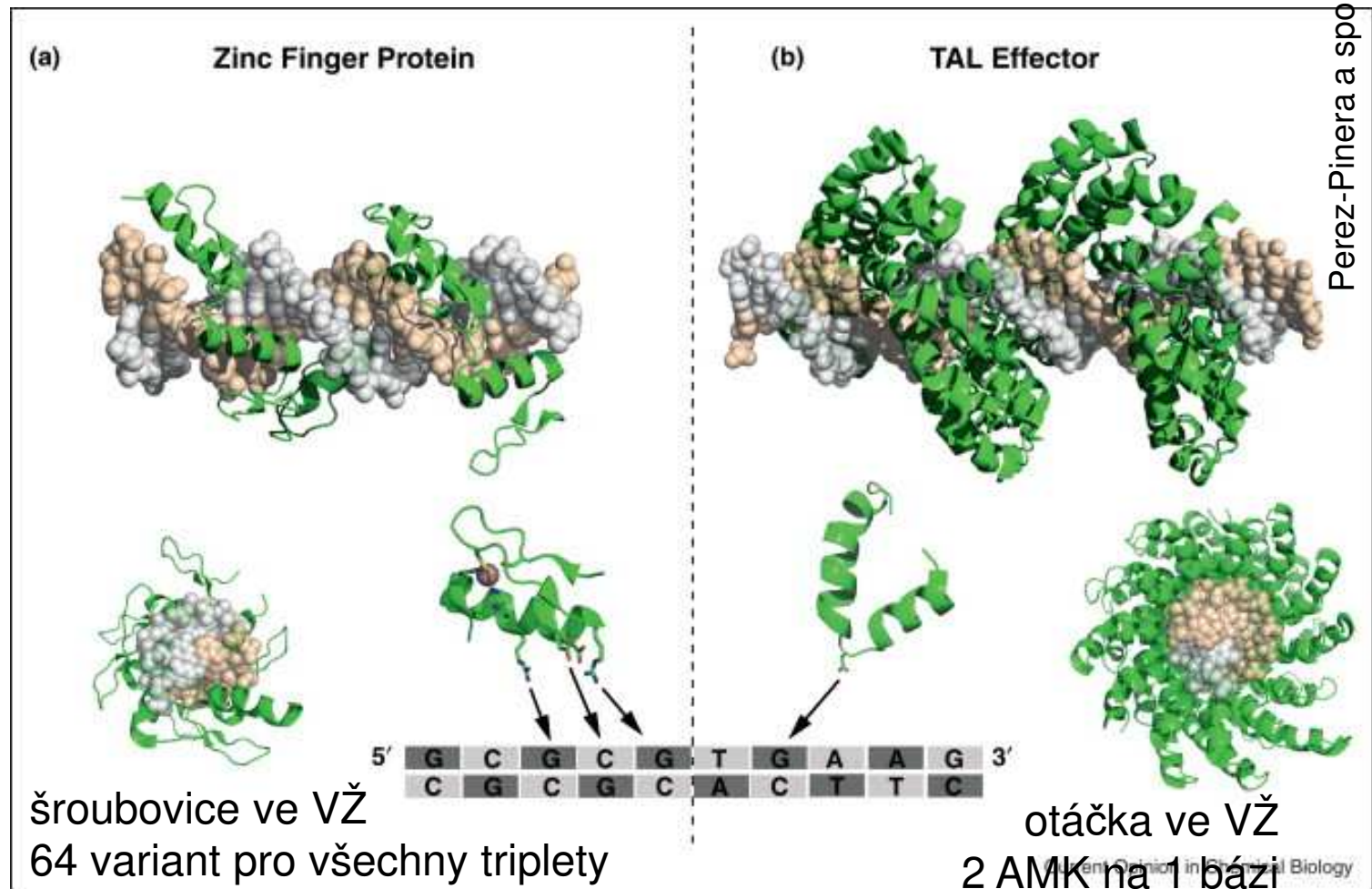
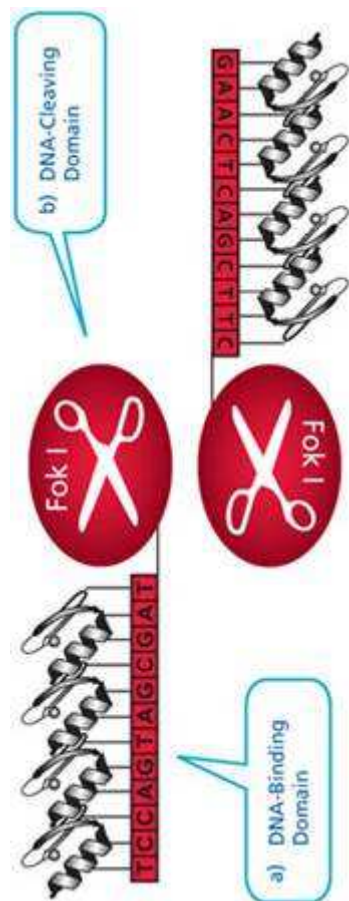
This page has been visited 2369 times since 09-09-2010

On the right side of the browser window, there is a vertical text box: "Persikov a Singh, NAR, 2014".

- Dobře charakterizované DNA-proteinové kontakty – je známá specifita ZFs pro všech 64 možných kombinací 3 sousedních bp
- Lze pro specifickou sekvenci DNA poskládat ZFs – nová technologie „zinc nuclease“ pro genové manipulace

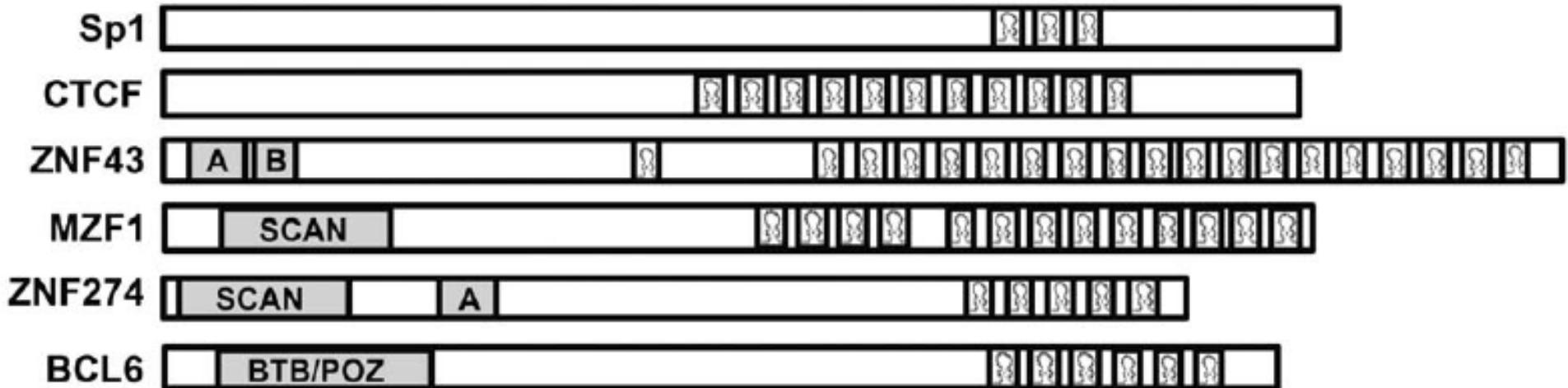
„genome editing“

Transcription activator-like



- CTCF obsahuje 11 zinkových prstů – k vazbě na DNA používá v různých org. různé kombinace ZF

ZF1
 Ts YQCEFCPYTNHRRYLLRHMKSSEERP
 Hs FQCELCSYTCPRRSNLDLHMKSHTDERP
 Dm YSCPHCPYTASKKFLITRHSRSDVEPS



ZF6
 Ts YQCEVCNQRFTQNSLKAHKLTHSG.SRPV
 Hs YECYICHARFTQSGMKNHILQHTENVAK.
 Dm YQCDICKSRFTQNSLKAHKLTHSVVDKPV

ZF7
 Ts FQCKFCPSSCGRRKDLRIHVQKLDHTA.SAP
 Hs FHCYICDVIARKSDLVHLRKHHSYIEQG
 Dm FQCNYPCTTCGRKALRVHIKHMHTS.DVE

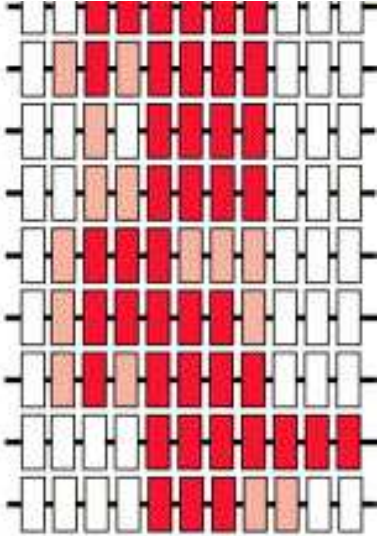
ZF8
 Ts IKKKCDRTFTDRYTFKLHCKEHDGERC
 Hs KKCRYCDAVFHERYALIQHOKSHKNEKR
 Dm MTCRRCGQLPDRYQYKLVHVKSEGEKC

ZF9
 Ts YQCHLCPYSAMAQRHLEAHTLHSDKP
 Hs FKDQCDYACRQERHMHKRTHTGKEP
 Dm YSCKLCSYASVTQRHLASHEMLHLDKEP

ZF10
 Ts YKQVDCNLSEKQVSLKRVHVESTHAANQ
 Hs YACSHCDKTFROKQLLDMHFKRYHDPNFV
 Dm FHCQCPQAFRORQLLRHMHMNLVNEEYQ

ZF11
 Ts LNDNLASPSSTSGVSVASASSSSFSSTSPNSS
 Hs FA.....AFVCSKCGKTFRRNTMARHADNCA
 Dm PPEPREKLHKCPSCPREFTHKGNLMRHMETHD
 insertion

human	GAGCGGAAGAGGAAGTCCACCGCGCTTTTGAACACGGGA
8. PLK h/m	AGAGGAAGATTTAAGTAAAAGCTTCCTGGAGGAGGCGCAA TCTCCTTCTAAATTCATTTTCGAAGGACCTCCTCCGCGTT
9. PIM-1 human	CTTTTCCTTCCCGCCACGCTCGGGCGCGTAGAGACCATT GAAAAGGAAGGGCGGTCACACCCGCCGCATCTCTGATAA
10. PIM-1 mouse	GGGGAGAGGGGTGTACCCCGAGGGGGCGAGCGGAGGG CCCTCTCCCCACATCGGCGCTCCCGCCCTCGCCTCC
11. p19ARF mouse	GCAGGGCCCGCCCGCCCTCCCGCTGGGGCCCTCTGGGA CGTCCCGGGCGCGCGCGAGGGGACCCCGGAGAACCCT
12. DMD4 mouse	GGAAACGGAGCTACCGCCCGGCGCAGCATACTCCTATATA CCTTGCCCTCGATGGCGCGCCACCCTCTATAGGATATAT
13. DMD7 mouse	CTAAATGGACAGACGATGCCCGGGGGGCAATACAATAC GATTACCTGCTGCTACGGCGCACCACCGTCTATGTTATG
14. "144" silen. rat	CCTGAGTGCATTTCCCTCATGATCCAAAAGAGGGATAAC GGACTCACGTAAAGGGAGTACTAGGTTTCTCCCTTATTG
15. APP human	TTCCCGCGCGCGCGCGTACCCCAAGAGAGCCACGGCT

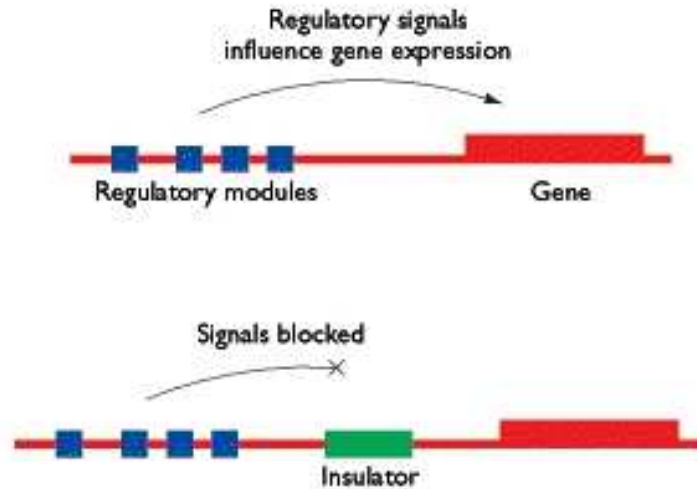


TRENDS in Genetics

Ohlsson a spol., TiG, 2001

CTCF

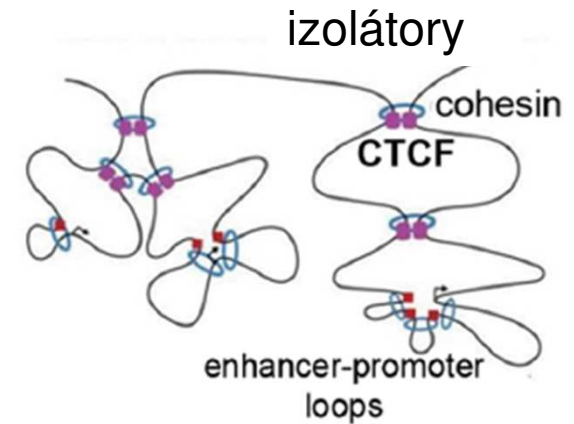
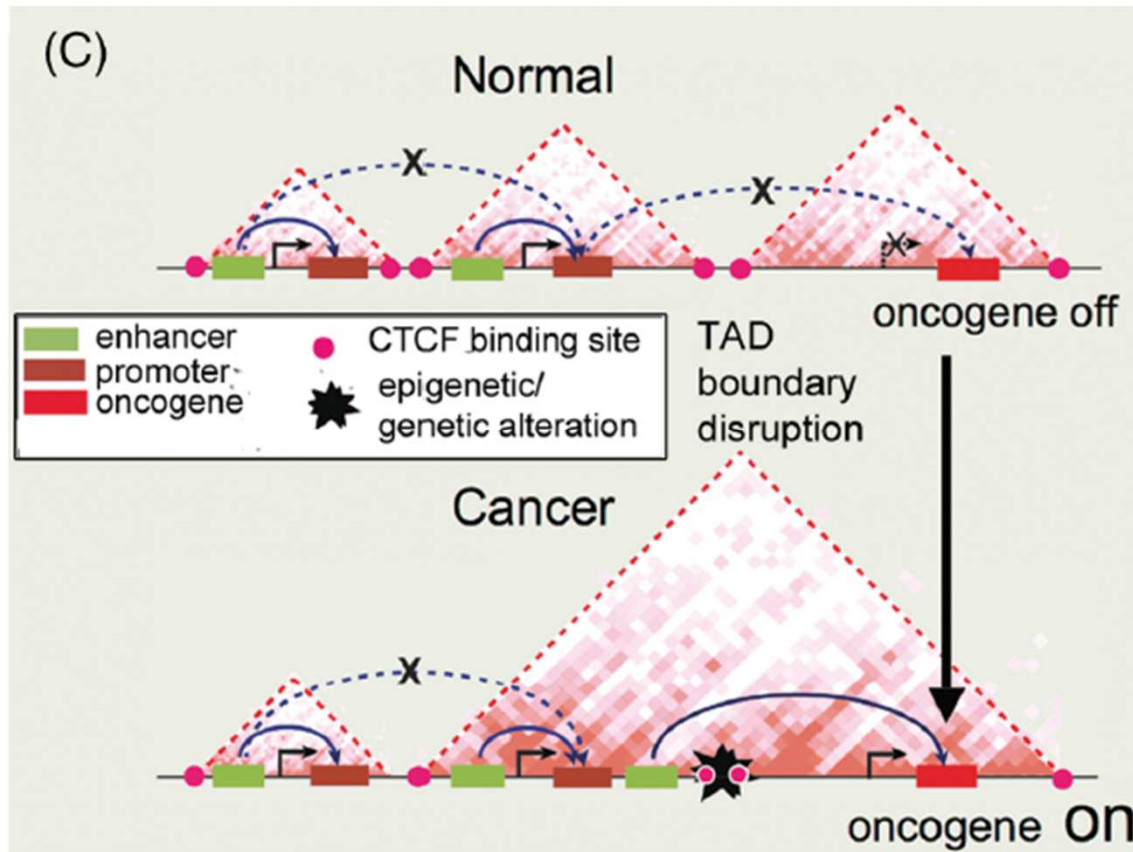
A) Insulators block the regulatory signals that control gene expression



- CTCF (zkratka z CCCTC factor)
- izolátor/insulator brání transkripci ...

ZF1	<pre> Ts YQCFEFCPYTNHKRYLLRHMKSHSEERP Hs FQCELCSYTCPRRSNLDRHMKSHDTERP Dm YSCPHCPYASAKKFLITRHSRSHDVEPS -1 2 3 6 </pre>
ZF2	<pre> Ts FKCTVCERCFTNSLQNHINTHTGTRP Hs HKCHLCGRAFRVTLRLRHLNHTGTRP Dm FKCSIERSFRSNVGLQNHINTHMGNKP -1 2 3 6 </pre>
ZF3	<pre> Ts HQKGCCELAFVTSGELIHHIRYKHTLEKP Hs HKCPDCDMAFVTSGELVHRRYKHTHEKP Dm HKCKLCESAFVTSGELVHTRYKHTKEKP -1 2 3 6 </pre>
ZF4	<pre> Ts HKCTECSYASVELSKLKRHIRSHHTGERP Hs FKCSMCDYASVEVSKLKRHIRSHHTGERP Dm HKCTECTYASVELTKLRHMTCHHTGERP -1 2 3 6 </pre>
ZF5	<pre> Ts YHCPHCSYASPDITYKLRHLRVHTGEKP Hs FQCSLCSYASRDITYKLRHMRTHTSGEKP Dm YQCPHCTYASQDMFKLRHMVIHTGEKK -1 2 3 6 </pre>
ZF6	<pre> Ts YQCEVCNQRFTQSNLKAHKLITHSG.SRPV Hs YECYICHARFTQSGTMMKHILQKHTENVAK. Dm YQCDIICKSRFTQSNLKAHKLITHSVVDDKPV -1 2 3 6 </pre>
ZF7	<pre> Ts FQCKFCPSSCGRRKTDLRHVQKLHTA.SAP Hs FHCPHCDTVIARKSDLGVHLRKHHSYIEQG Dm FQCNYPCTTCGRKADLRVHIKHMHTS.DVP -1 2 3 6 </pre>
ZF8	<pre> Ts IKCKKCDRTFTDRYTFKLHCKEHDGERC Hs KKCRYCDAVHERYALIQHKSHKNEKR Dm MTCRRCGQQLPDRYQYKLVKSHGEKCK -1 2 3 6 </pre>
ZF9	<pre> Ts YQCHLCPYSAMAQRHLEAHTLLHSDKFP Hs FKCDQCDYACRQERRMIMHKRHTGTRP Dm YSCKLCSYASVTQRHLASHTMLIHLDEKP -1 2 3 6 </pre>
ZF10	<pre> Ts YKQVDCNLSEKQVSLLRHVESTAAANQ Hs YACSHCDKTFROKQLLDMHFKRYHDPNFV Dm FHCDQCPQAFRQRQLLRHMNLVHNEEYQ -1 2 3 6 </pre>
ZF11	<pre> Ts LNDNLASPSTSGVSVASASSSSSSTSPNSS Hs PA...AFVCSKCGKTFTRRNTMARHADNCA Dm PPEPREKLHKCPCPREFTHKGNLMRHMETAD -1 2 3 6 insertion </pre>

CTCF

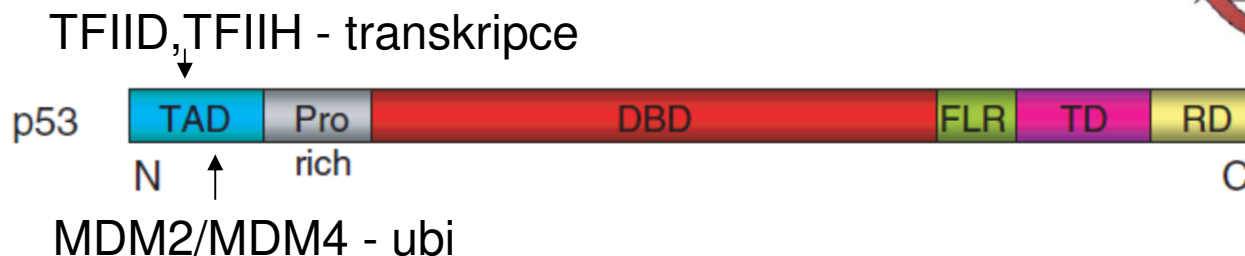
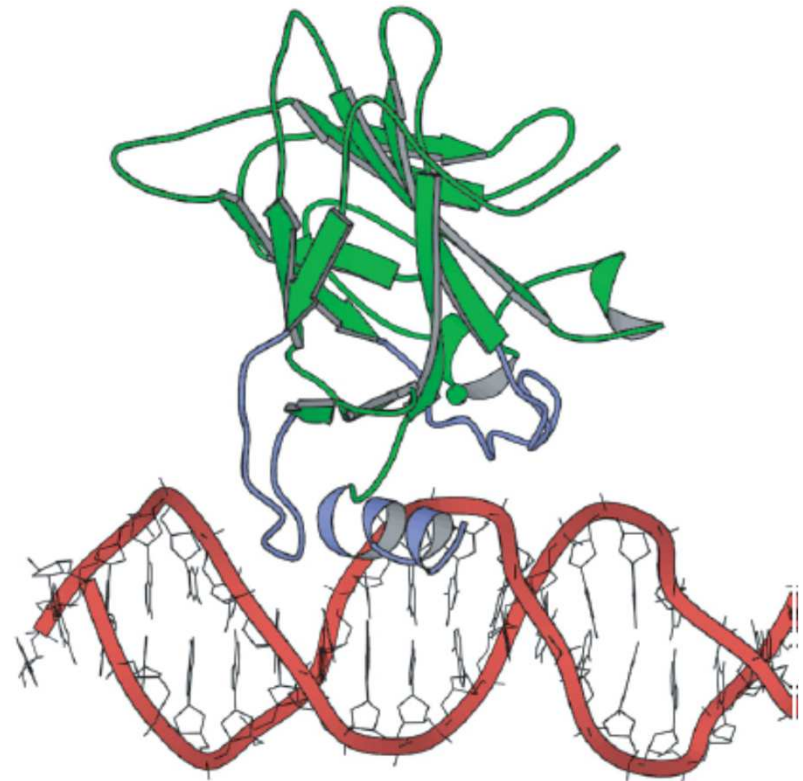


- CTCF interaguje s kohesinem a vytváří TAD (topologicky asociované domény)
- sousední domény jsou „ nezávislé“ (izolované)

Loop-sheet-helix

- core/DNA-vazebná doména p53 – transkripční faktor důležitý pro regulaci buněčného cyklu, apoptozy a opravy poškozené DNA (nádorový supresor)

- smyčky vycházející mimo hlavní core doménu – vyčnívá β -list a α -šroubovice
- 3 Cys a 1His koordinují Zn
- helix ve velkém žlábkku a smyčka v malém žlábkku
- Aktivace transkripce skrze kyselou TA doménu

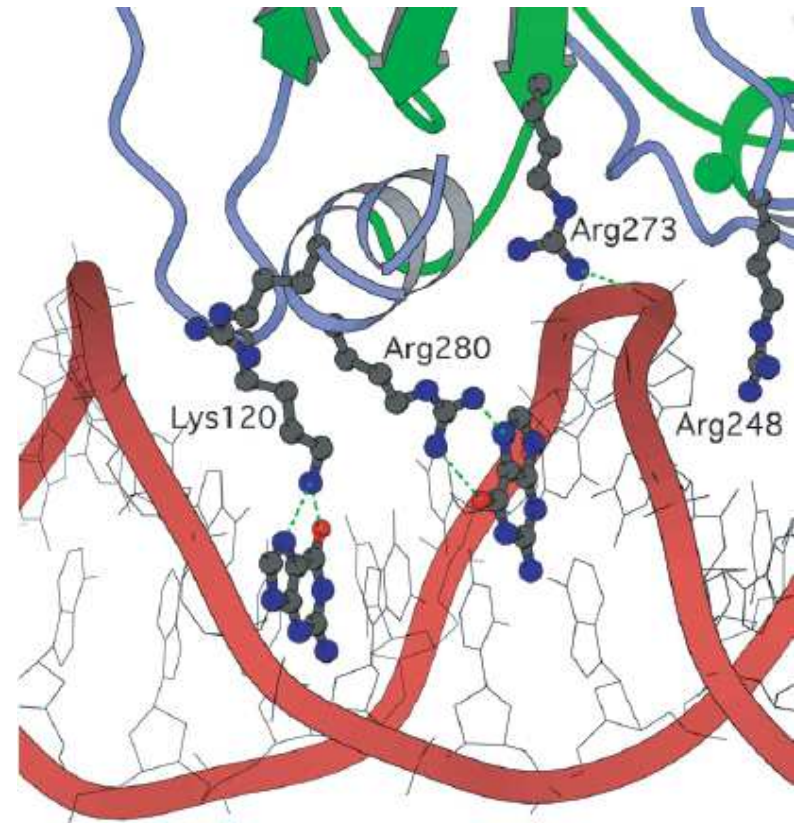


Loop-sheet-helix

- core/DNA-vazebná doména p53 – transkripční faktor důležitý pro regulaci buněčného cyklu, apoptozy a opravy poškozené DNA (nádorový supresor)

- Konsensus sekvence
PuPuPuC(A/T)(T/A)GPyPyPy
(v promotorech p21, PUMA)
- 95% “nádorových” mutací je v „core“ doméně (R273H)
- Regulace/aktivace modifikací C-koncové domény

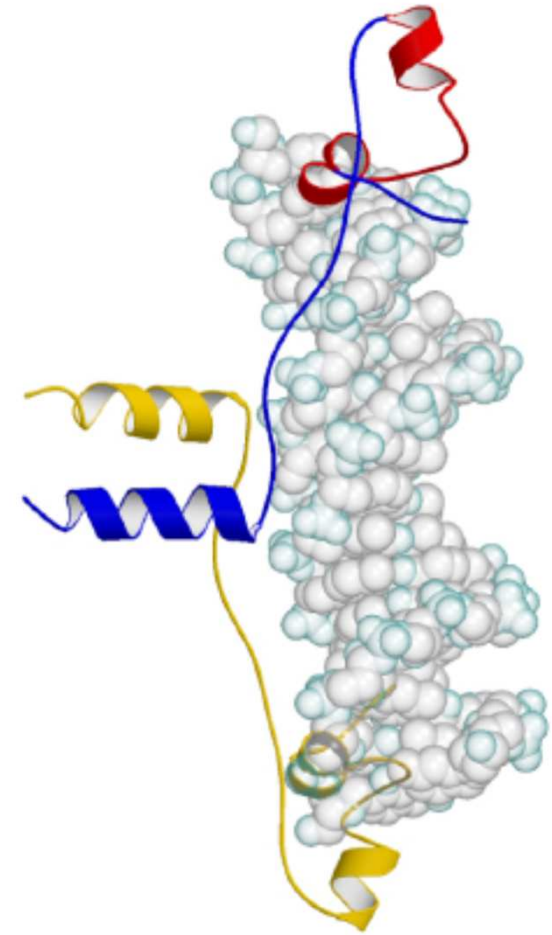
Protein se váže jako tetramer (C-koncová doména)



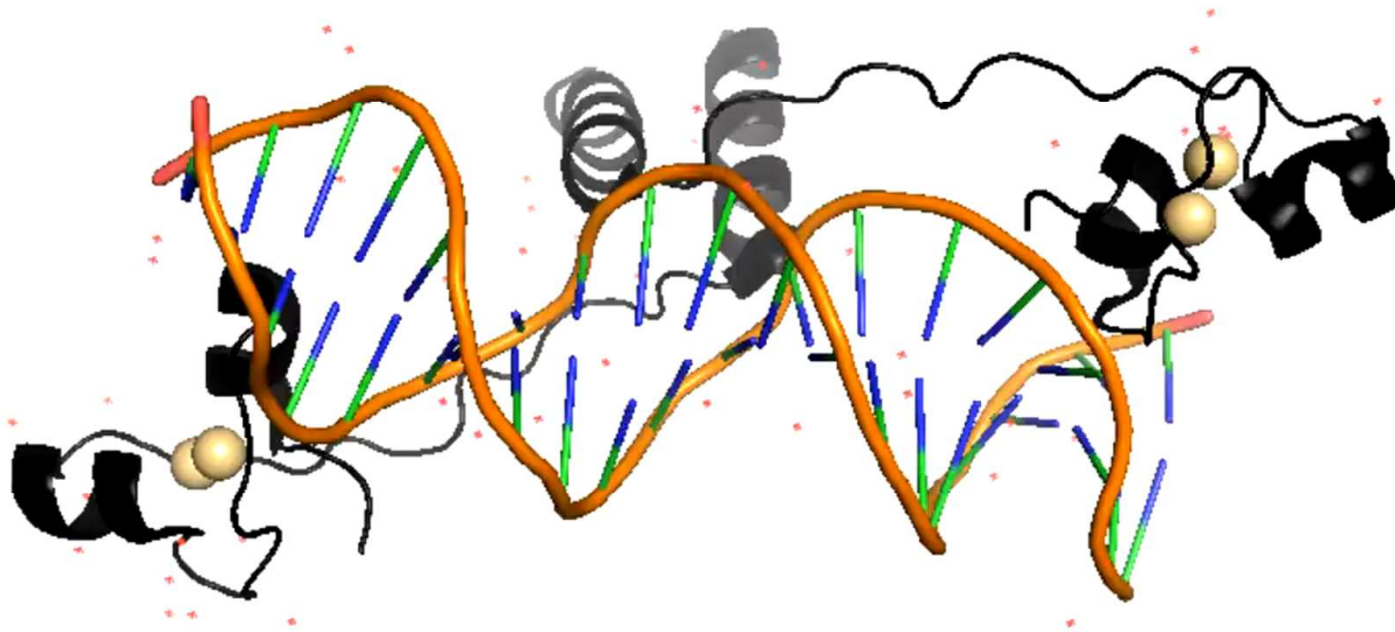
Gal4

- transkripční faktor reguluje v kvasinkách metabolismus galaktosy (kvasinkový dvou-hybridní systém)

- 2 α -šroubovice
- 6 Cys koordinuje 2 Zn (2 Cys sdílené 2 Zn)
- 1. šroubovice ve velkém žlábků a smyčka k 2. šroubovici kontaktuje cukr-fosfátovou kostrou
- Dimerizuje přes krátký CC segment



Gal4



PDB: 1D66

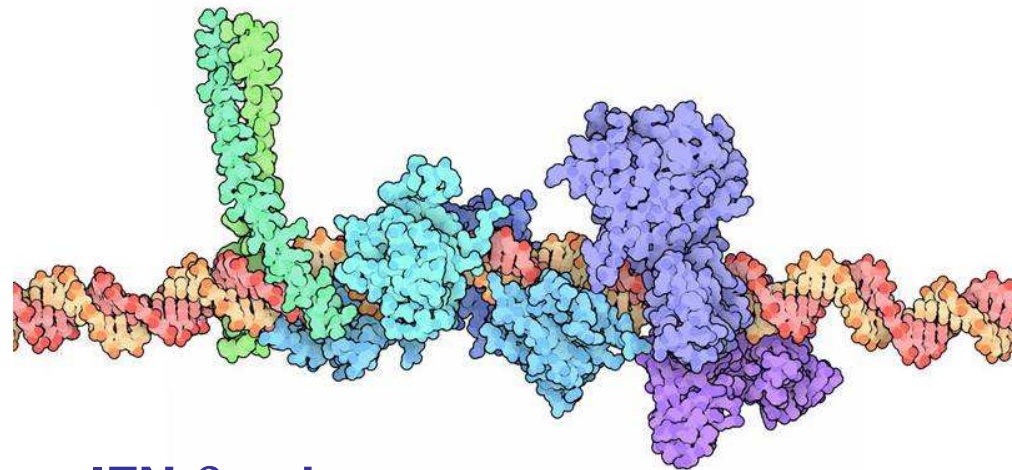
Motivy DNA vazebných domén

- **Zipper typ**
 - Leucinový zip
 - Helix-loop-helix
- **Helix-otáčka-helix**
 - HTH
 - Winged helix
 - TALE
- **Zinkový prst**
 - $\beta\beta\alpha$ zinc-finger
 - Hormon-receptor
 - Loop-sheet-helix
 - Gal4

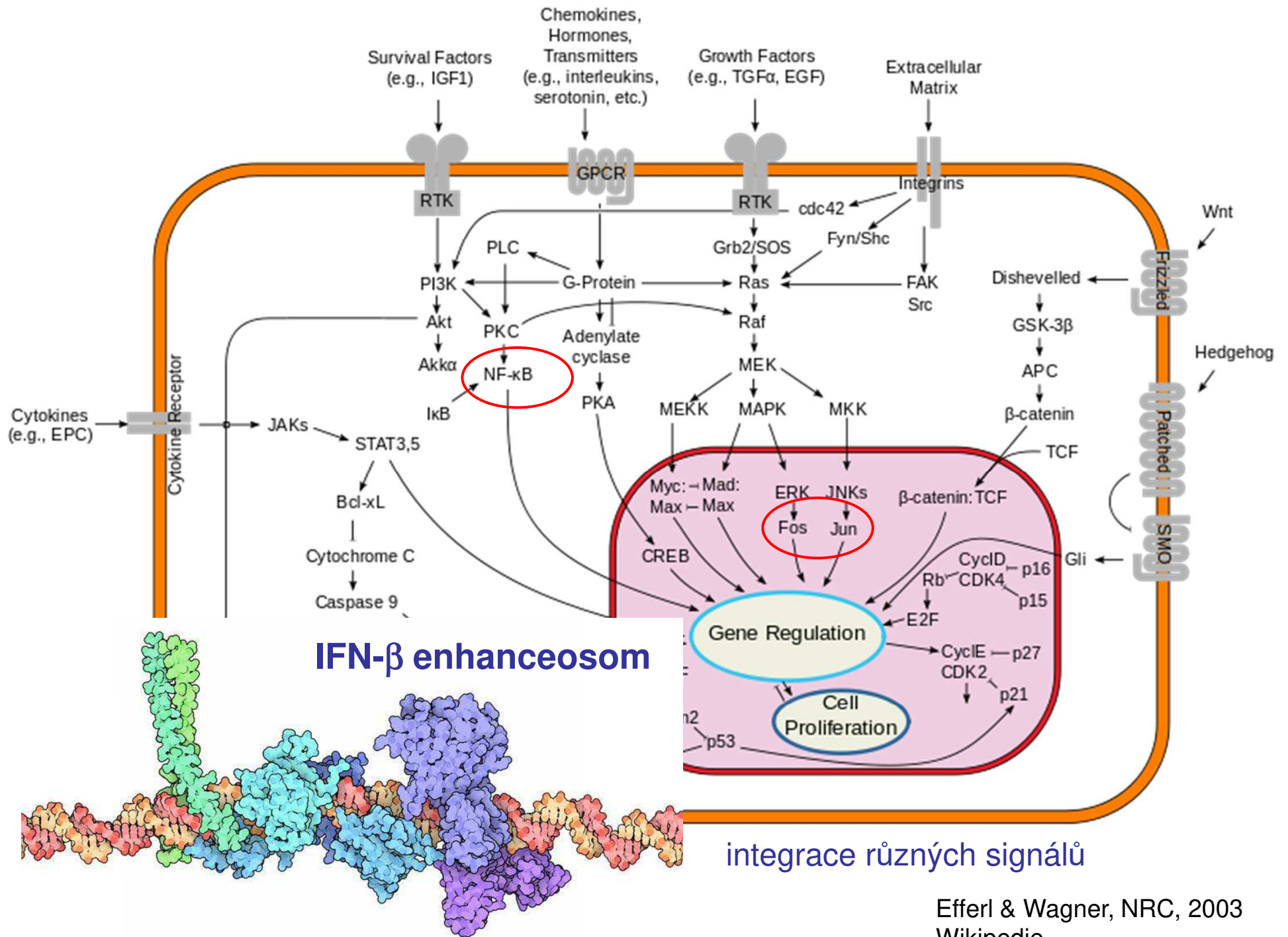
Transkripce ...

Kombinace více proteinů ...

Vliv chromatinu ...



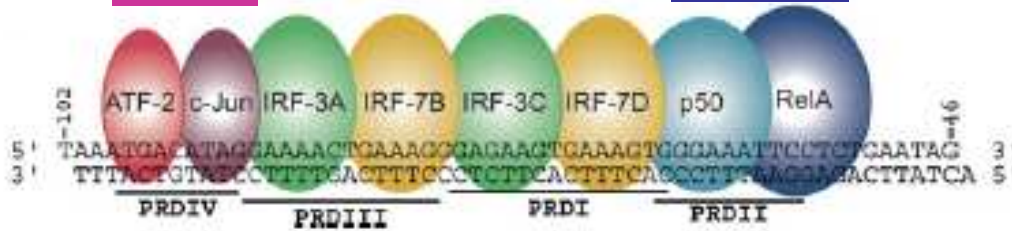
IFN- β enhanceosom



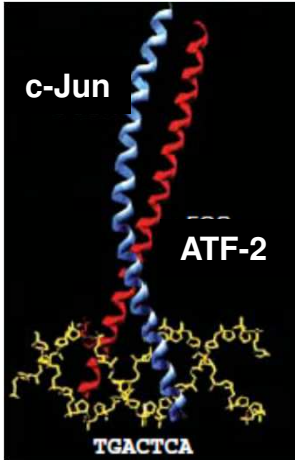
AP-1

NF-κB

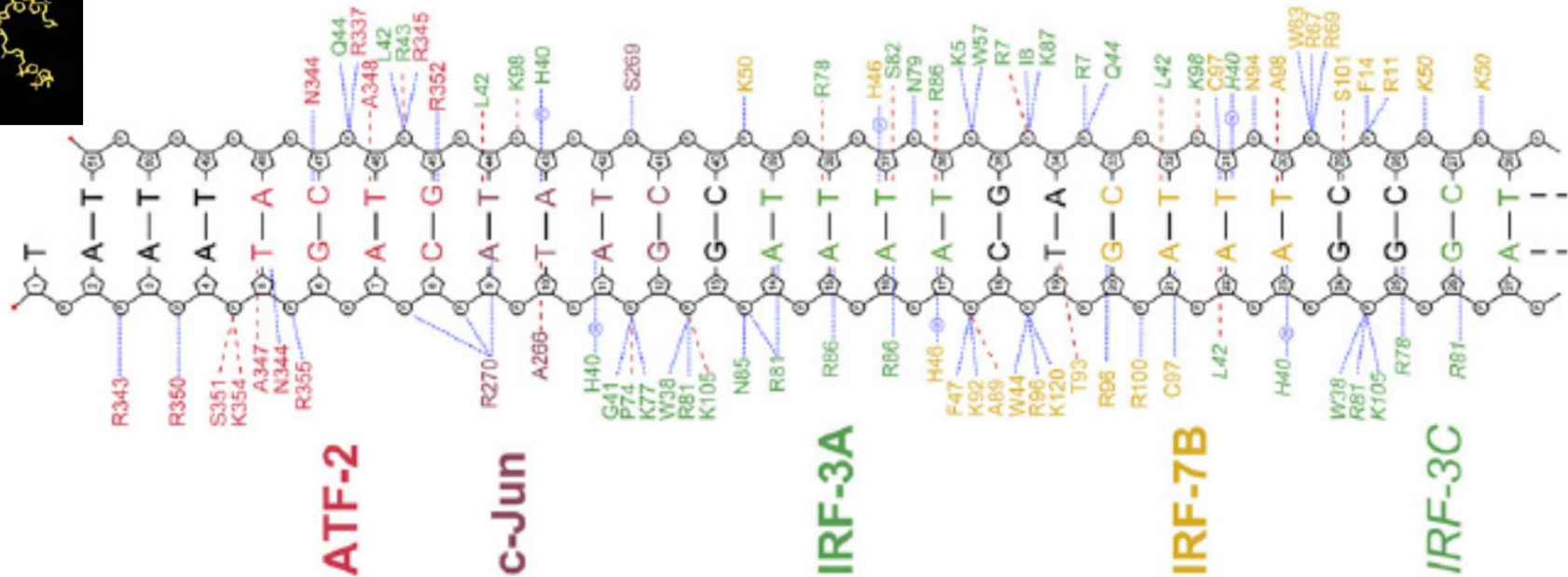
IFN-β enhanceosom



transkripce



- jeden z nejlépe popsaných enhancerů u vyšších eukaryot – induk. viry
- sekvence -102 až -47 básí upstream od počátku transkripce
- TF pokrývají 72% povrchu DNA (těsné sbalení DB-domén) – málo PPI
- nicméně vazba 8 proteinů je koordinovaná (AP-1, IRF-3, IRF-7, NF-κB)

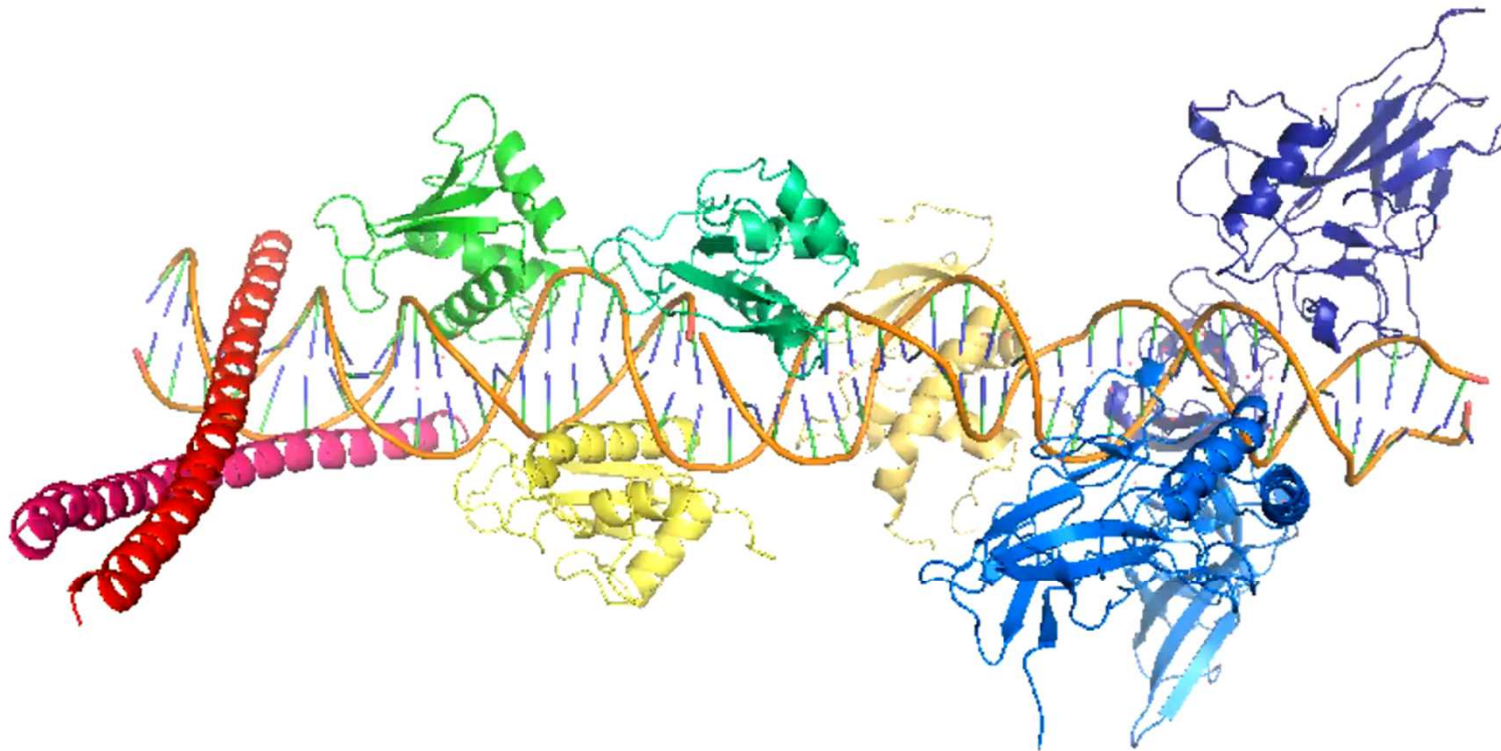


Panne et al, Cell, 2008
 Panne, CO in SB, 2008

AP-1

Activator Protein = b-ZIP (basic leucine zipper)

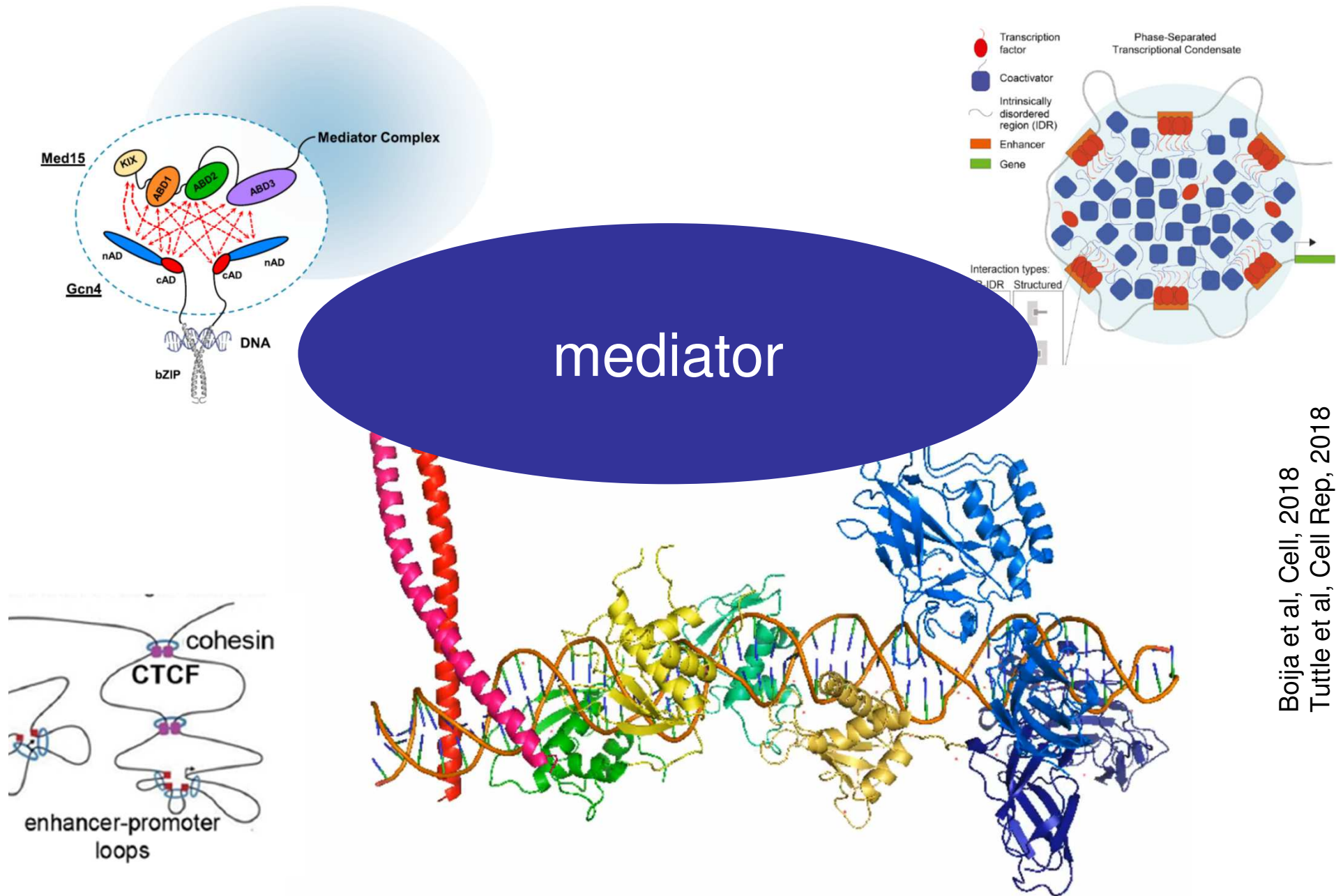
IFN- β enhanceosom



AP-1 leucin zipper, IRF – podobný WHD (směs), NF κ B – komplexní motiv

červené tečky – molekuly vody

<http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=122>



Boija et al, Cell, 2018
 Tuttle et al, Cell Rep, 2018

- TF obsahují **aktivační doménu** – na AD se váže mediator komplex – integruje/propojí TF – zprostředkuje vazbu s RNA polymerasou - iniciaci transkripce