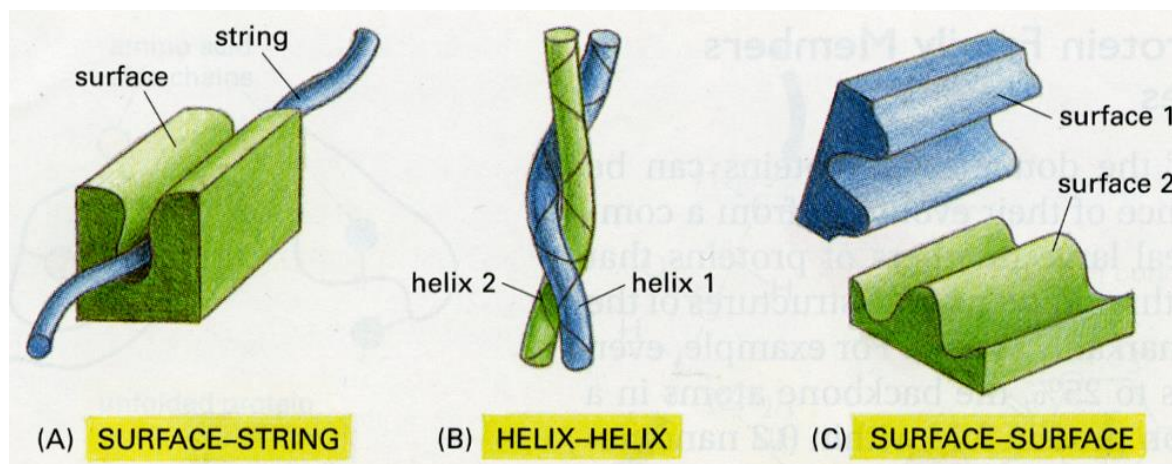


Protein-proteinové interakce: připomenutí

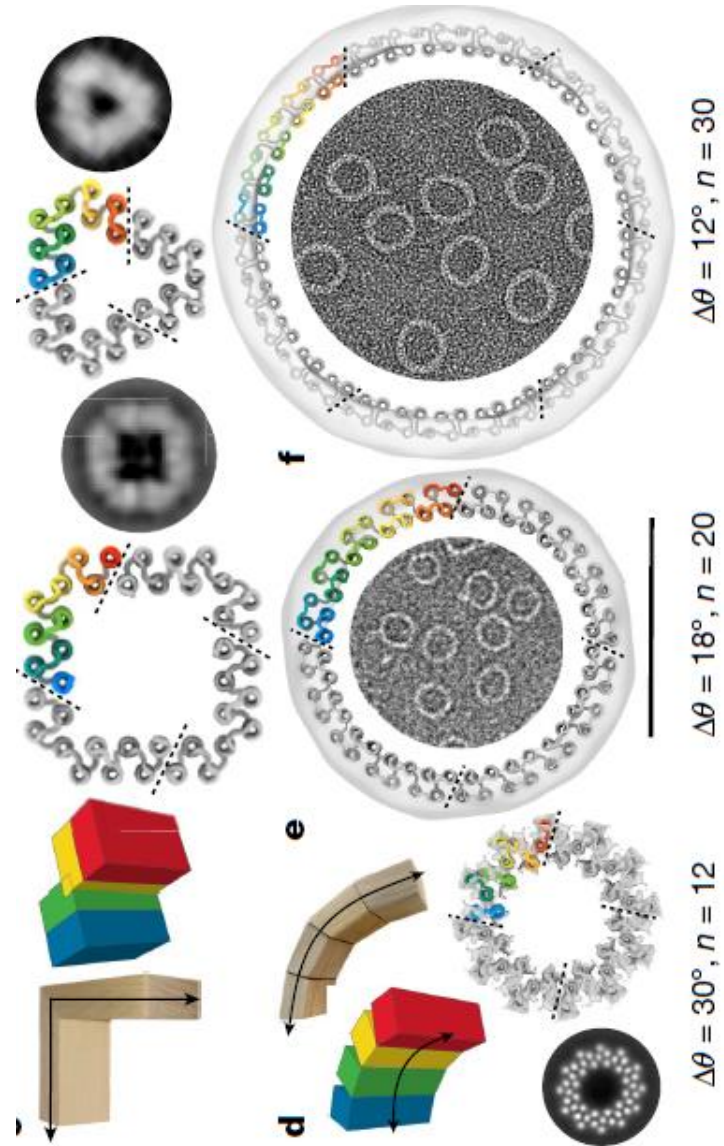
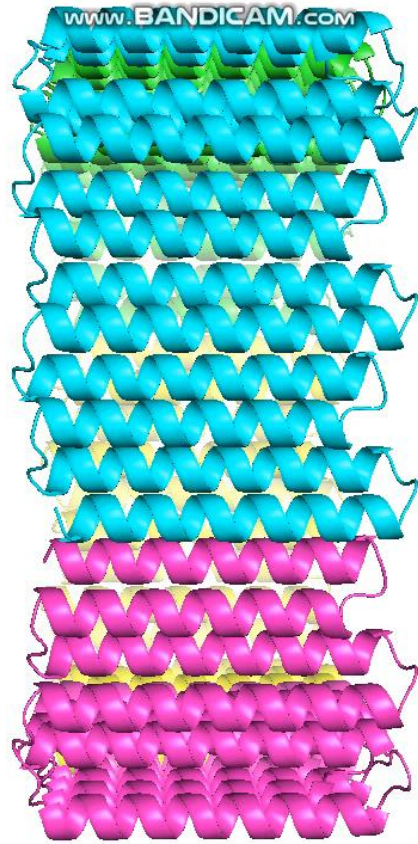
Podívejte se u „svých“ proteinů na jejich interakce v databázích a v PDB...

- domény mají určitou strukturu, která do značné míry determinuje tvar jejího povrchu, ale ...
- charakter (hydrofobicitu, polaritu, náboj) povrchu určují postraní řetězce aminokyselin směřujících do solventu, takže ...
- interakce proteinu je determinována povrchem, který musí mít tvar i charakter komplementární s interakčním partnerem (typy interakcí: ...)

sekundární a terciární struktura



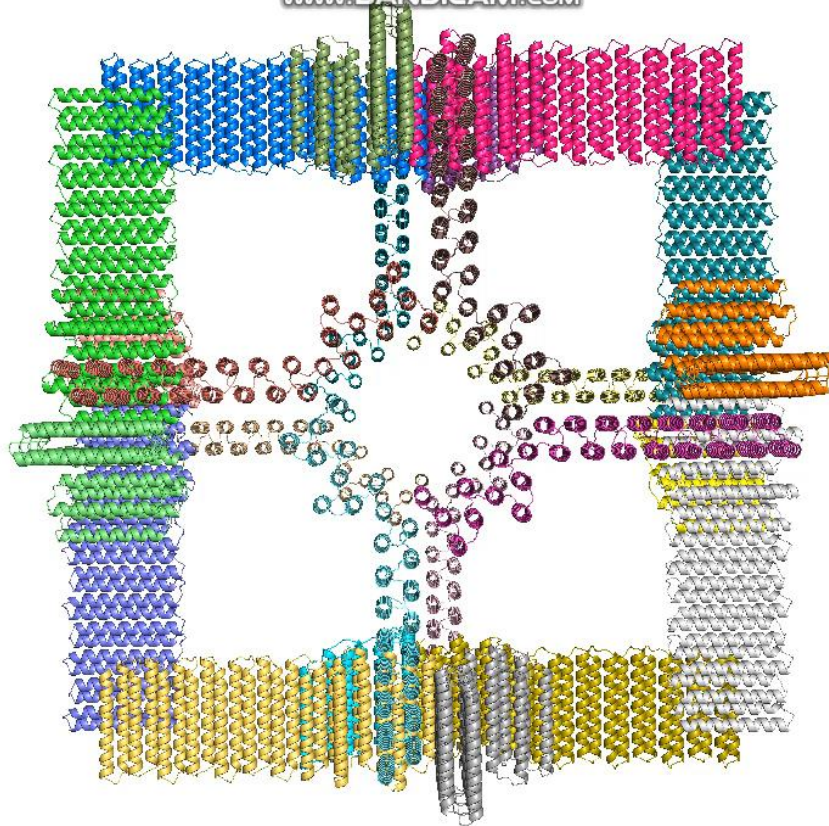
Coiled-coil (šroubovice) - nanostruktury



Coiled-coil (šroubovice) - nanoklece

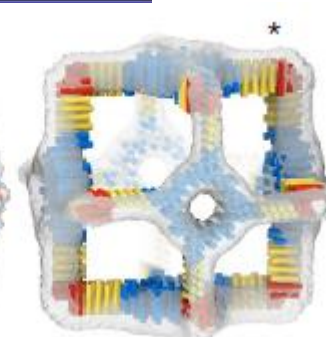
aining)

www.BANDICAM.com

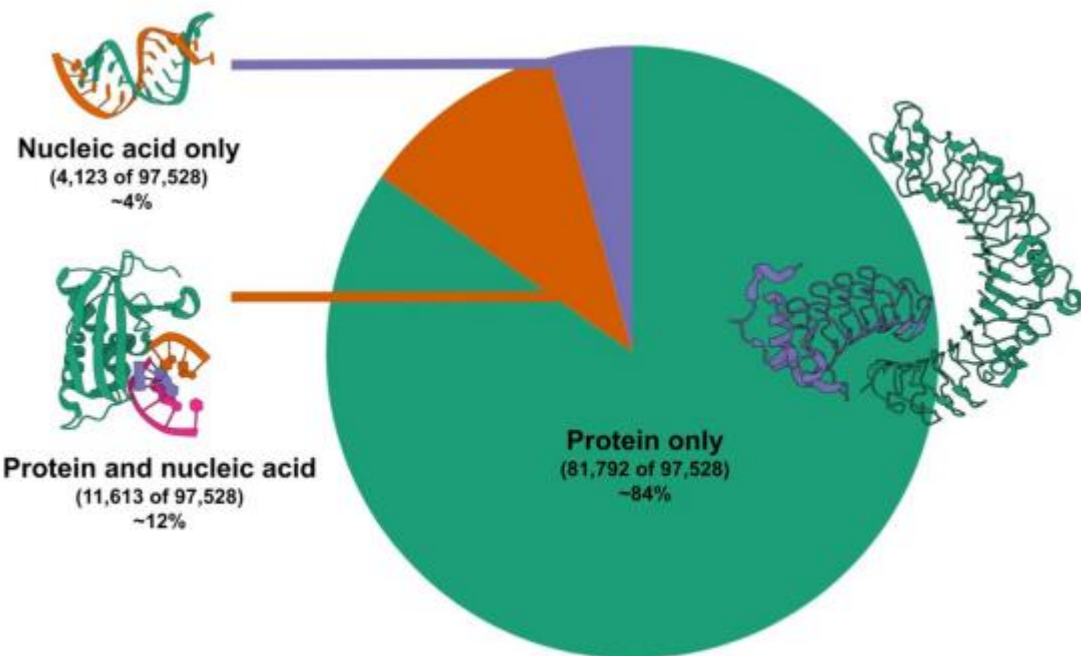


b

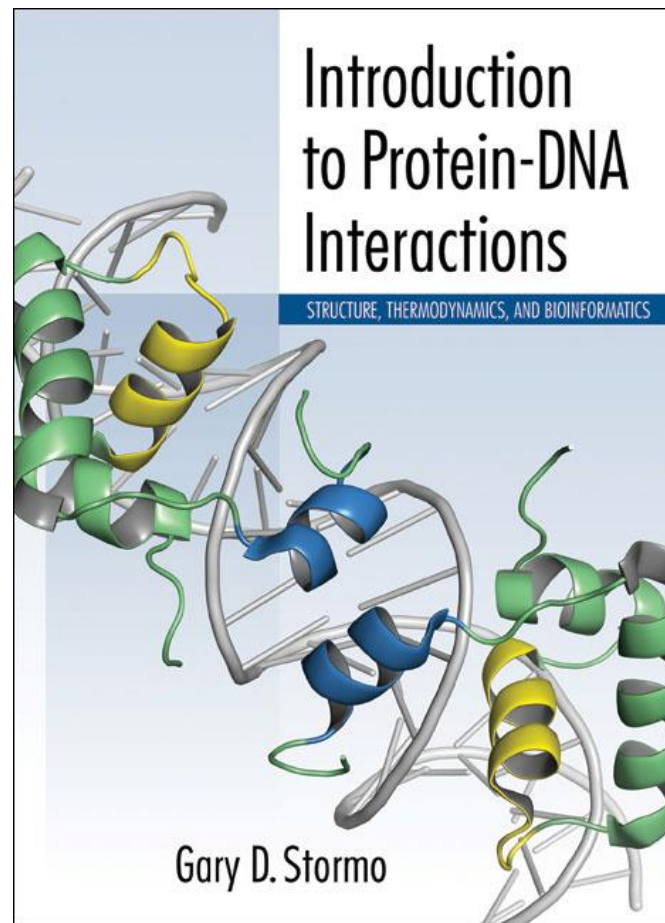
x



(DNA-)proteinové komplexy



PDB: Appasamy et al, Sci Data, 2024



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 □

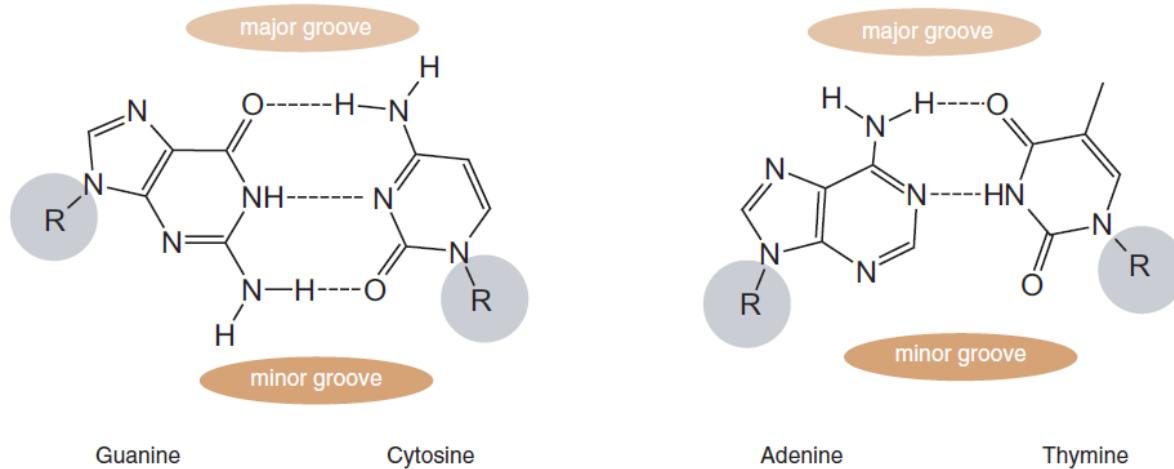
Structures of protein-nucleic acid complexes are extracted from [Protein Data Bank \(PDB\)](#) as files in the PDB format.

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

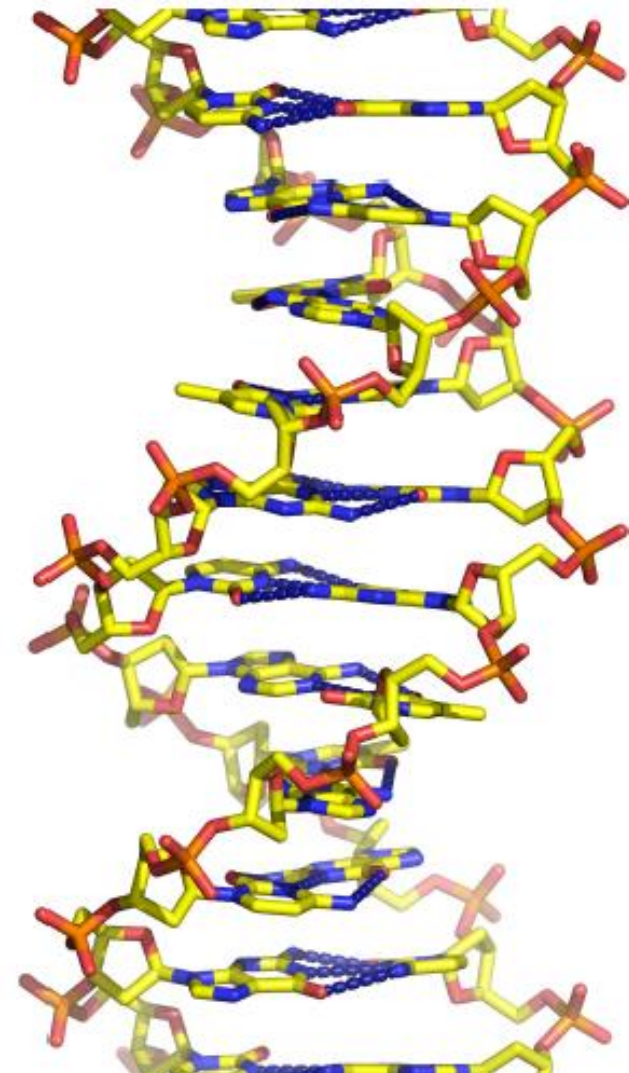
[Each individual complex](#) has its own web page, containing general information, links to other resources (e.g., PDBsum and BIPA), a table describing biological units or models, tables describing Pfam and SCOP domains in protein chains, and the list of available actions (including Jmol visualization)

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

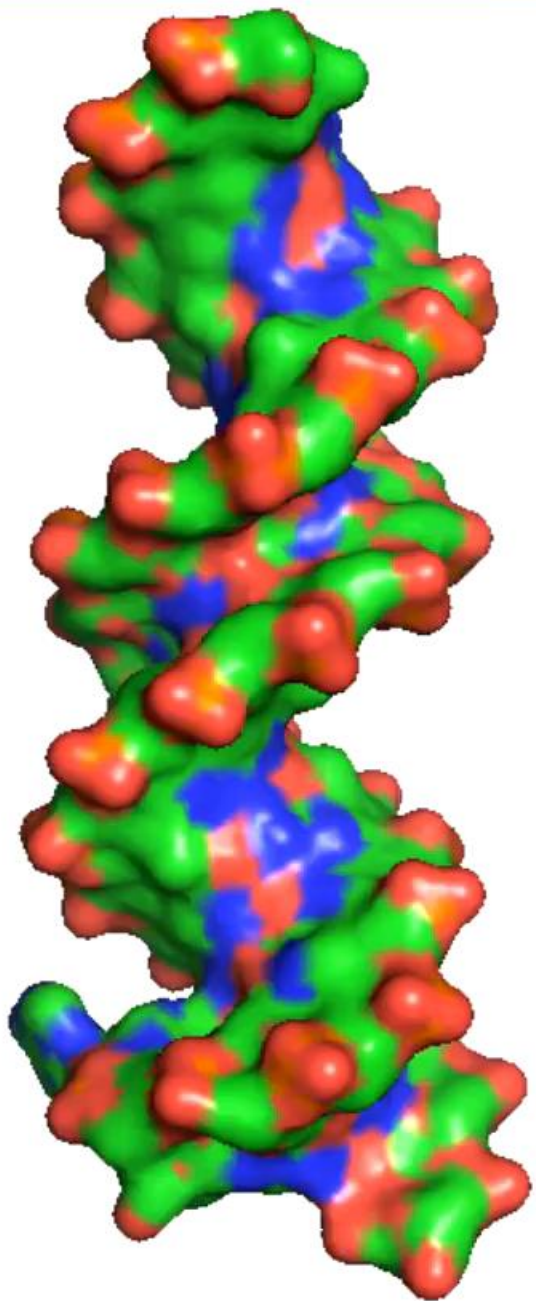
Tvarová a nábojová specifita DNA determinuje typy DNA-vazebných domén (oproti velké rozmanitosti protein-proteinových



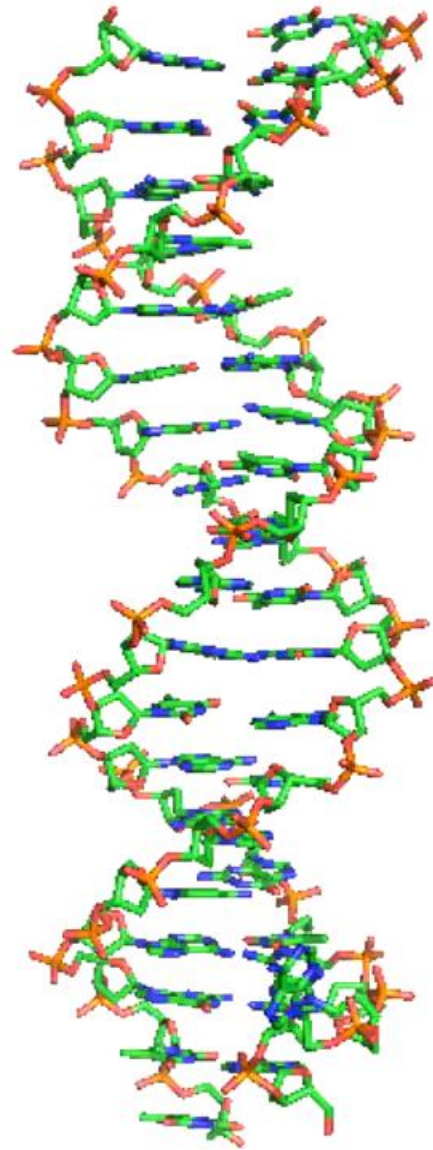
- proteiny interagují s cukrfosfátovou kostrou (fosfát) nebo přes žlábký s bazemi (vod. vazba, tvar šroubovice)
- Interakce sekvenčně nespecifické (kostra – histony; strukturně specifické (HMG proteiny) nebo sekvenčně specifické (kostra+žlábký – kombinace: *Bgl*II (AGATCT) a *Bam*HI (GGATCC) kontaktují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



„shape readout“
zakřivení kostry souvisí se sekvencí



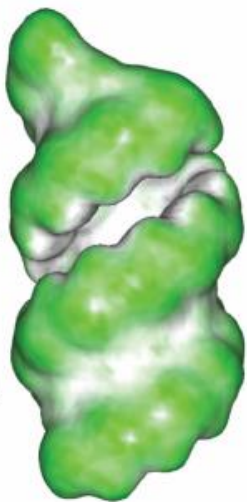
B-DNA



curvature

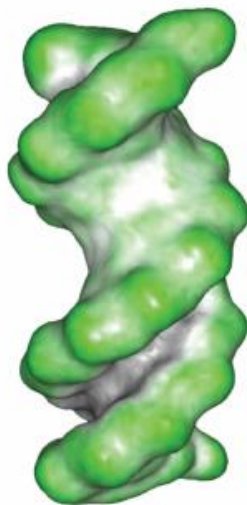
major groove
minor groove

a



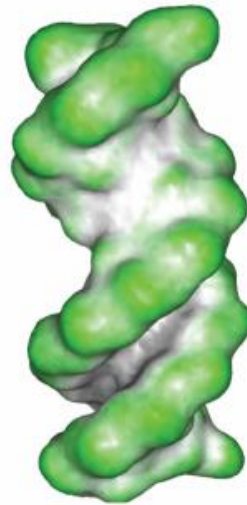
A-DNA (GC)

b



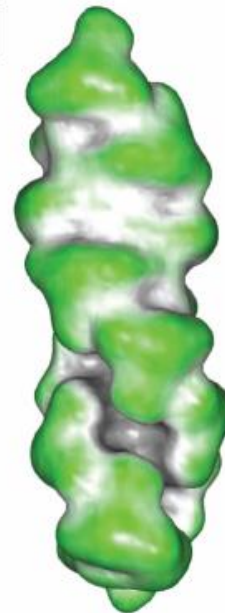
B-DNA (GC)

c



B-DNA (AT)

d



Z-DNA (GC)

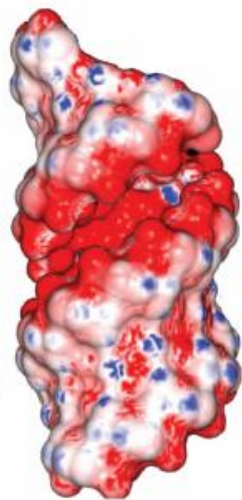
■ concave
■ convex

+ triplex,
kvadruplex ...

electrostatics

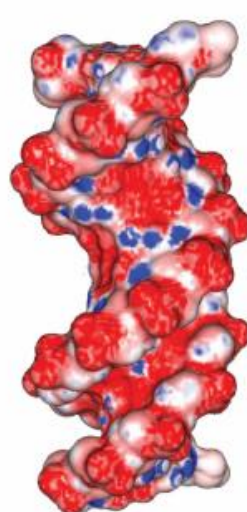
major groove
minor groove

e



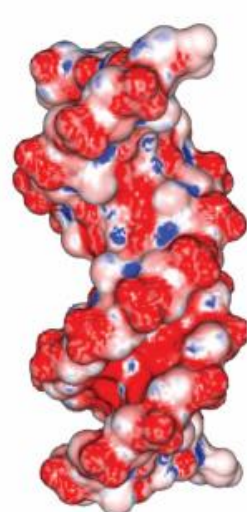
A-DNA (GC)

f



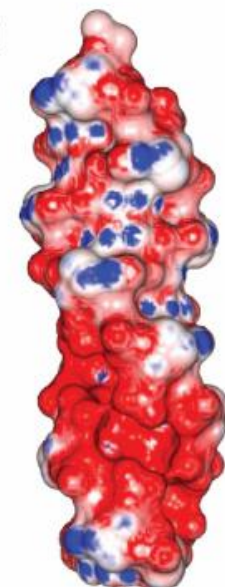
B-DNA (GC)

g



B-DNA (AT)

h



Z-DNA (GC)

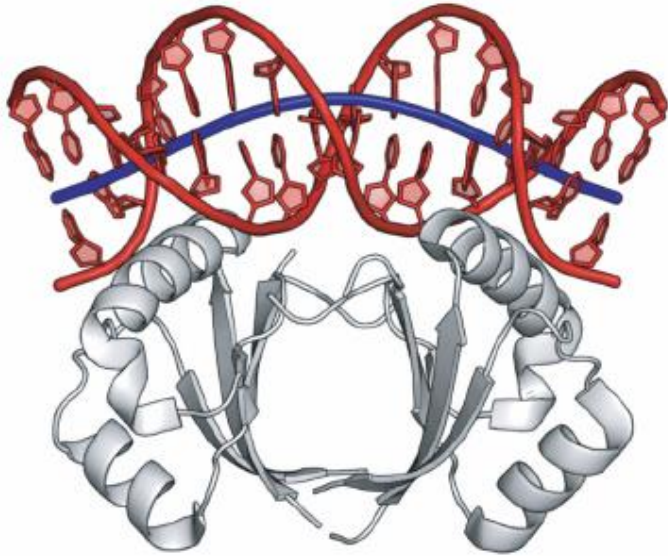
■ negative potential
□ neutral
■ positive potential

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

Rohs et al, Annu Rev Bioch, 2010

Vazba DNA-protein může indukovat změny

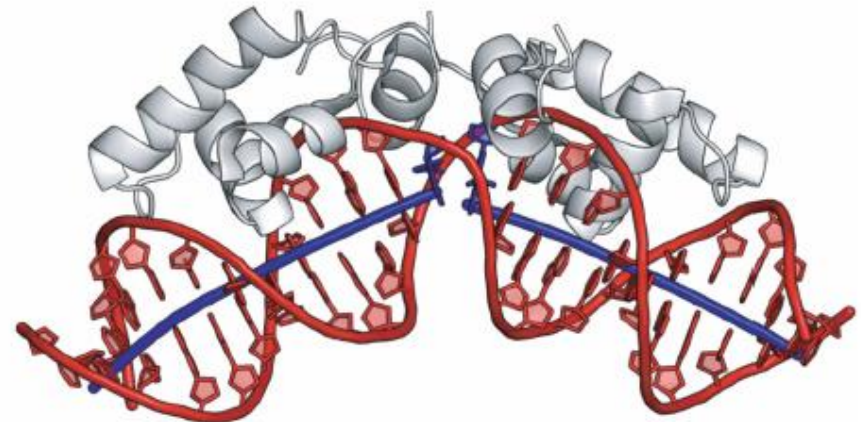
a



Bend

1jj4 (... např. histony)

b



Rohs et al, Annu Rev Bioch, 2010

Kink

2kei, Lac represor
(Leu do malého žlábků)

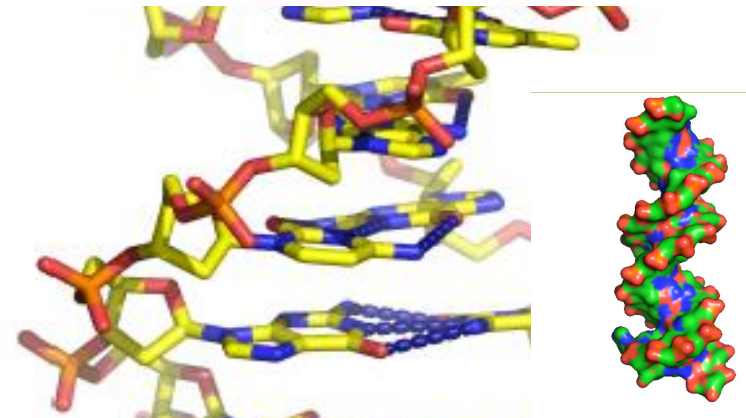
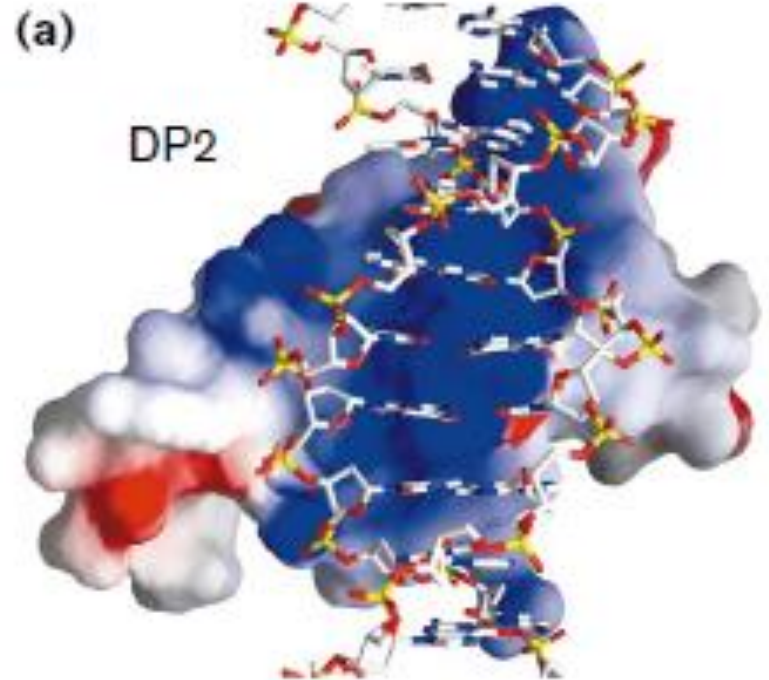
- vazba proteinu může indukovat změny ve struktuře DNA
- vazba DNA na protein často indukuje změny v jeho struktuře
- případně u nestrukturovaných proteinů strukturu indukuje (c-Jun/c-Fos = šroubovice až po navázání dimeru na DNA)

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

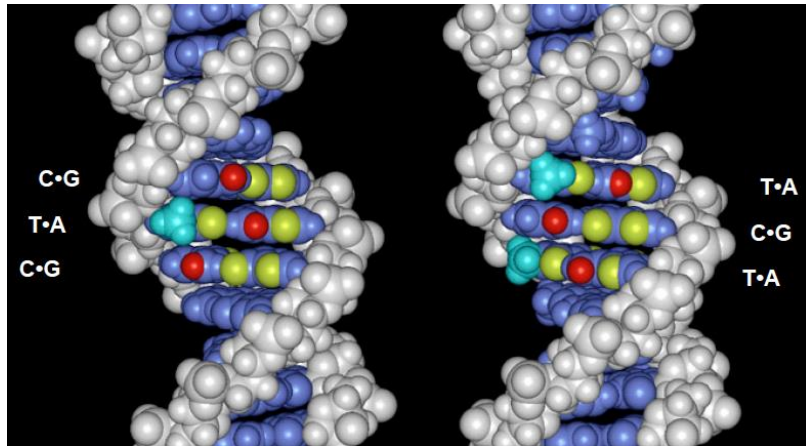
Table 2. The simplified relative charge set defined from CHARMM (10) used in the calculation of the electrostatic potential of atoms in the DNA-binding proteins

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



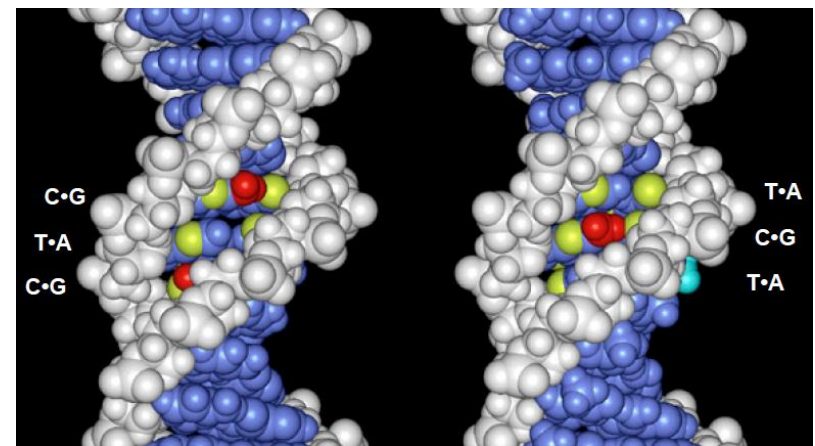
Major groove

Major groove

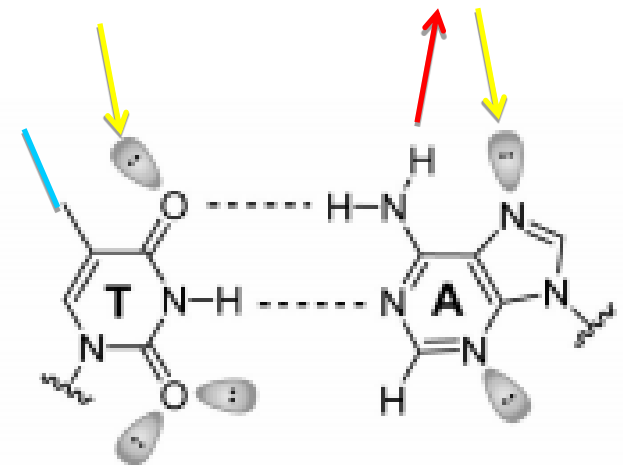
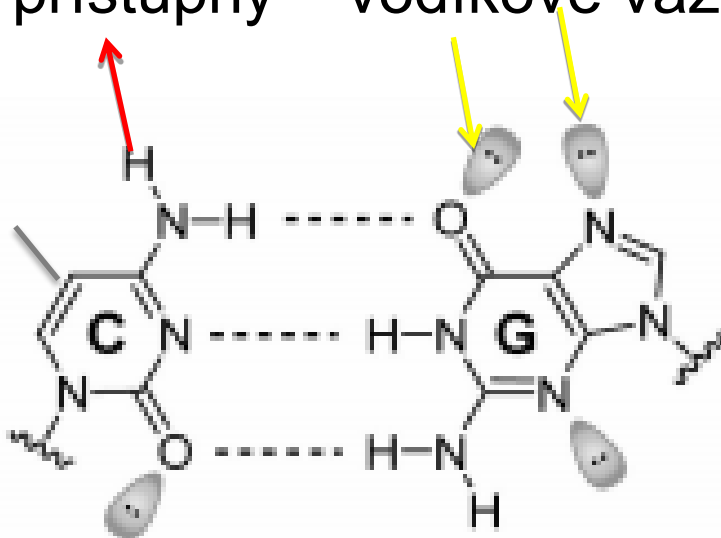


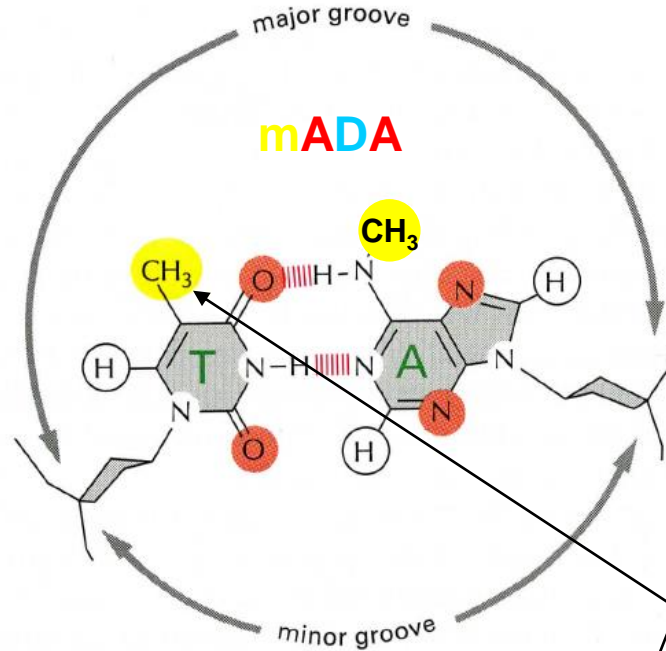
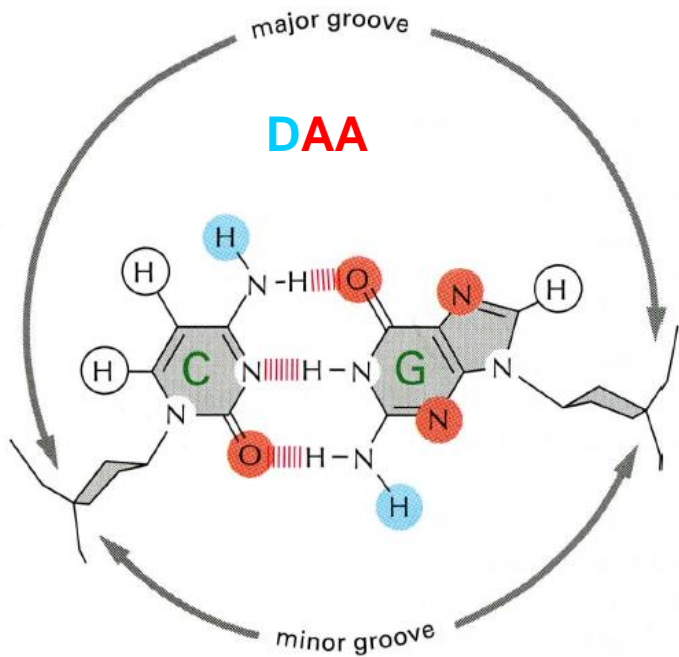
Minor groove

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)

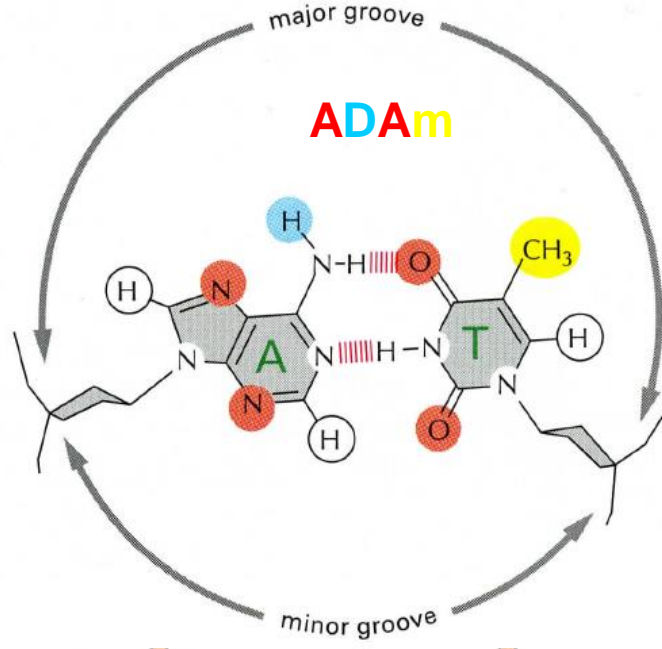
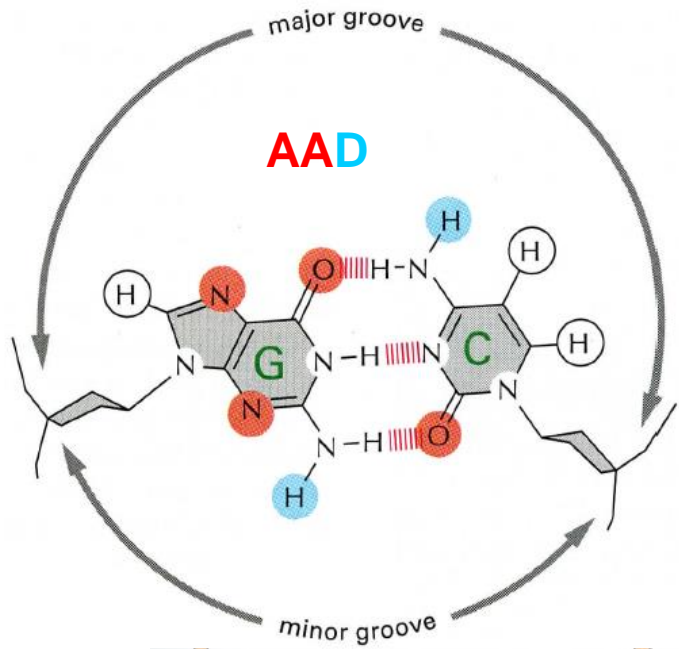




Jak odliší
protein různé
páry bází?





“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**

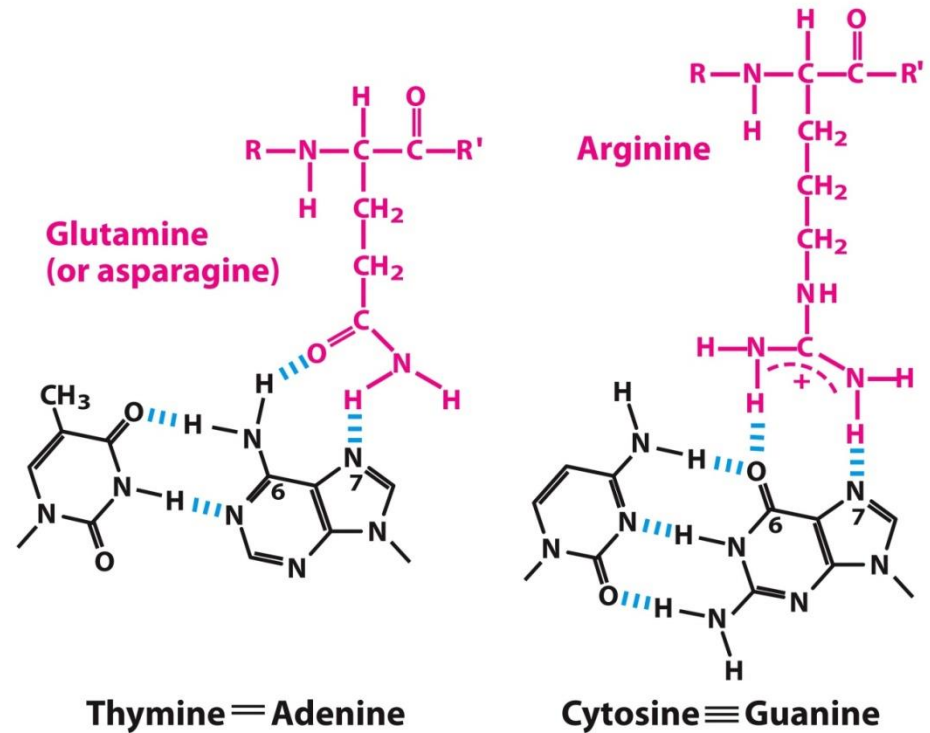
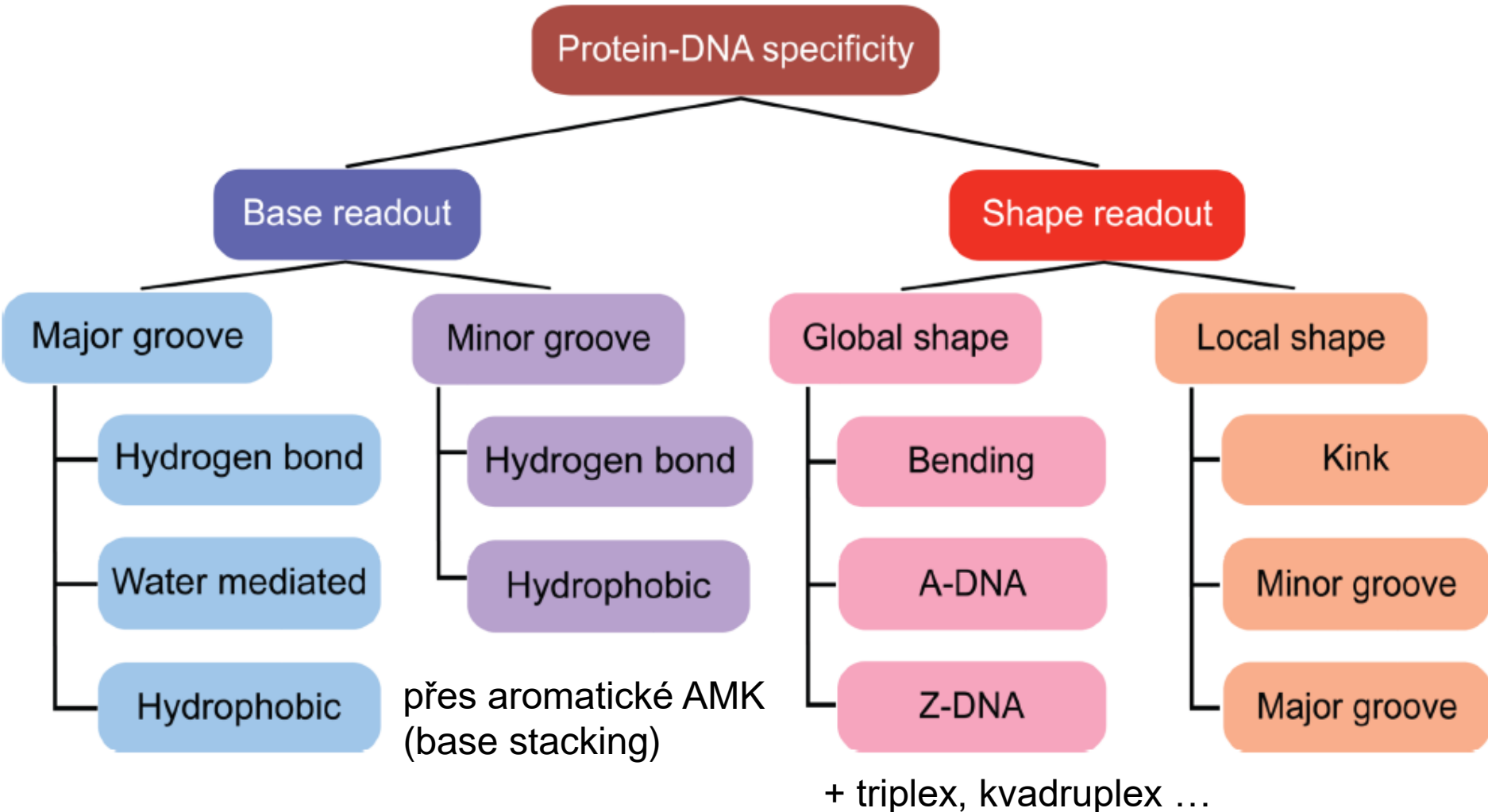


Figure 28-10
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

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

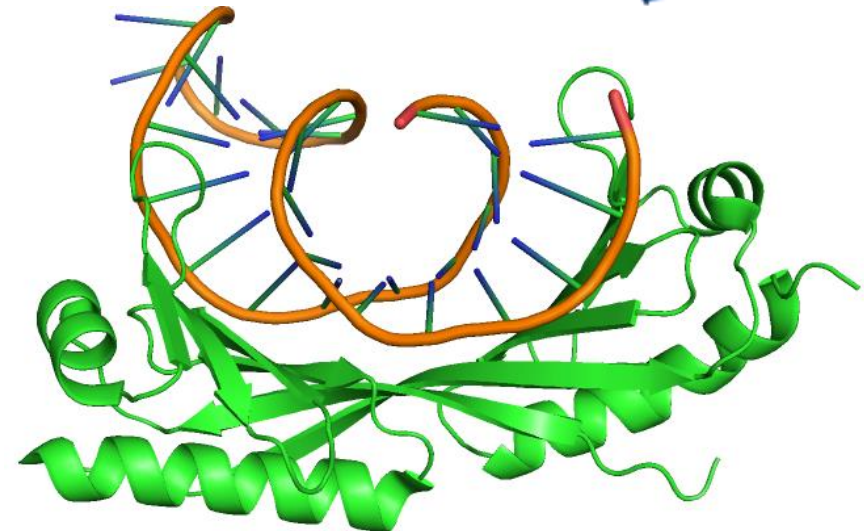
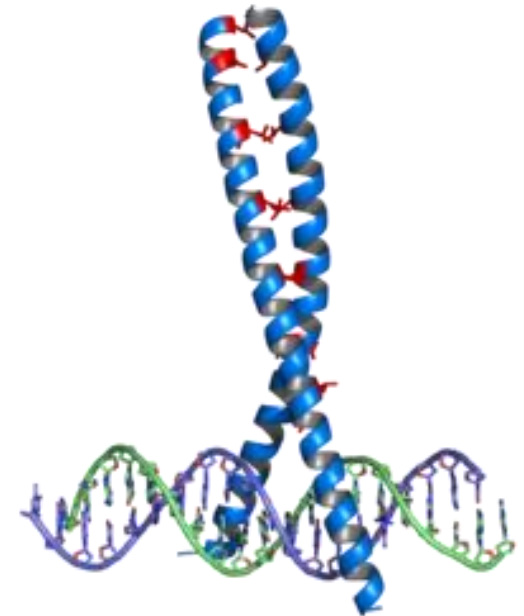


- více jak 70 SCOP superrodin (strukturních motivů)
- dle sekundárních struktur – α -šroubovice (17), β -listy (7), smíšené α/β motivy (48)

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**

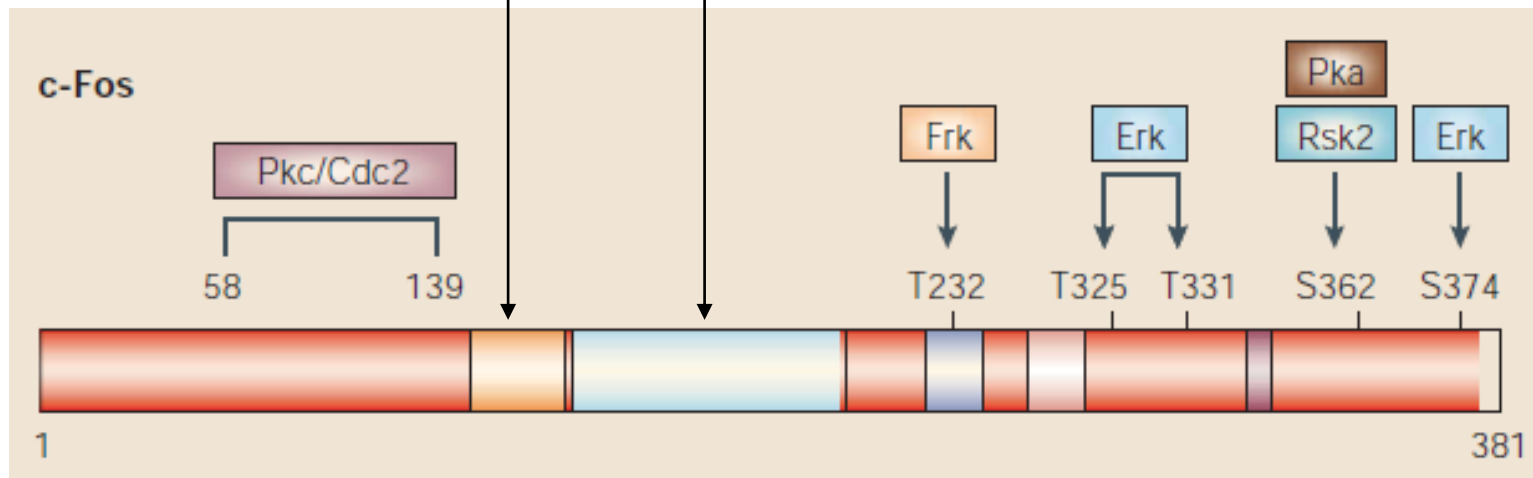
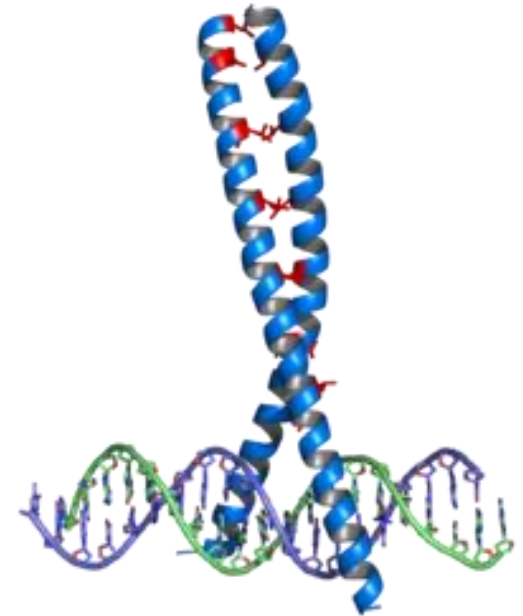
α -šroubovice

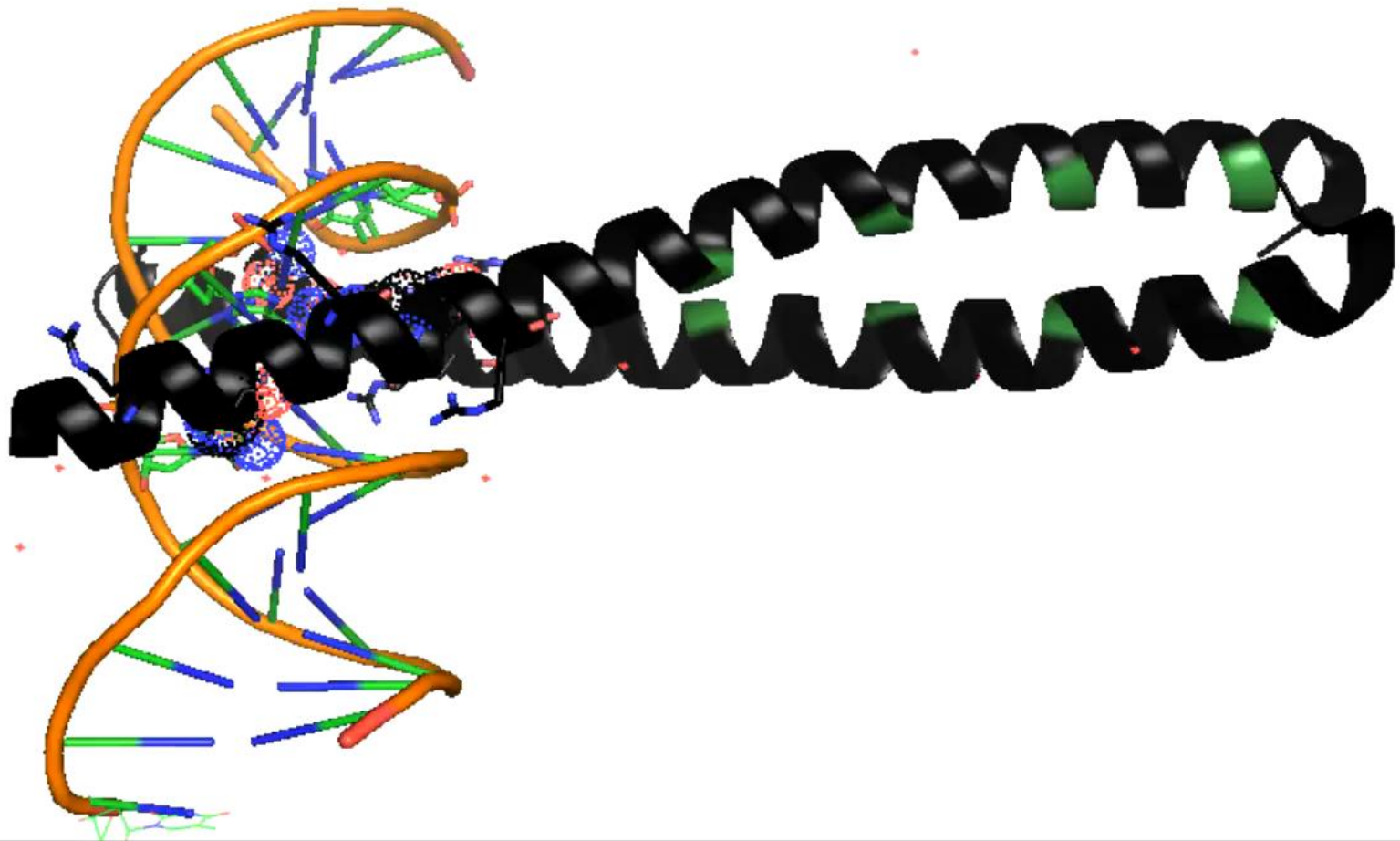


β -listy

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: TGA_{CT}CA
kvasinkový GCN4 – regulace genů pro syntézu AMK

PDB: 1YSA

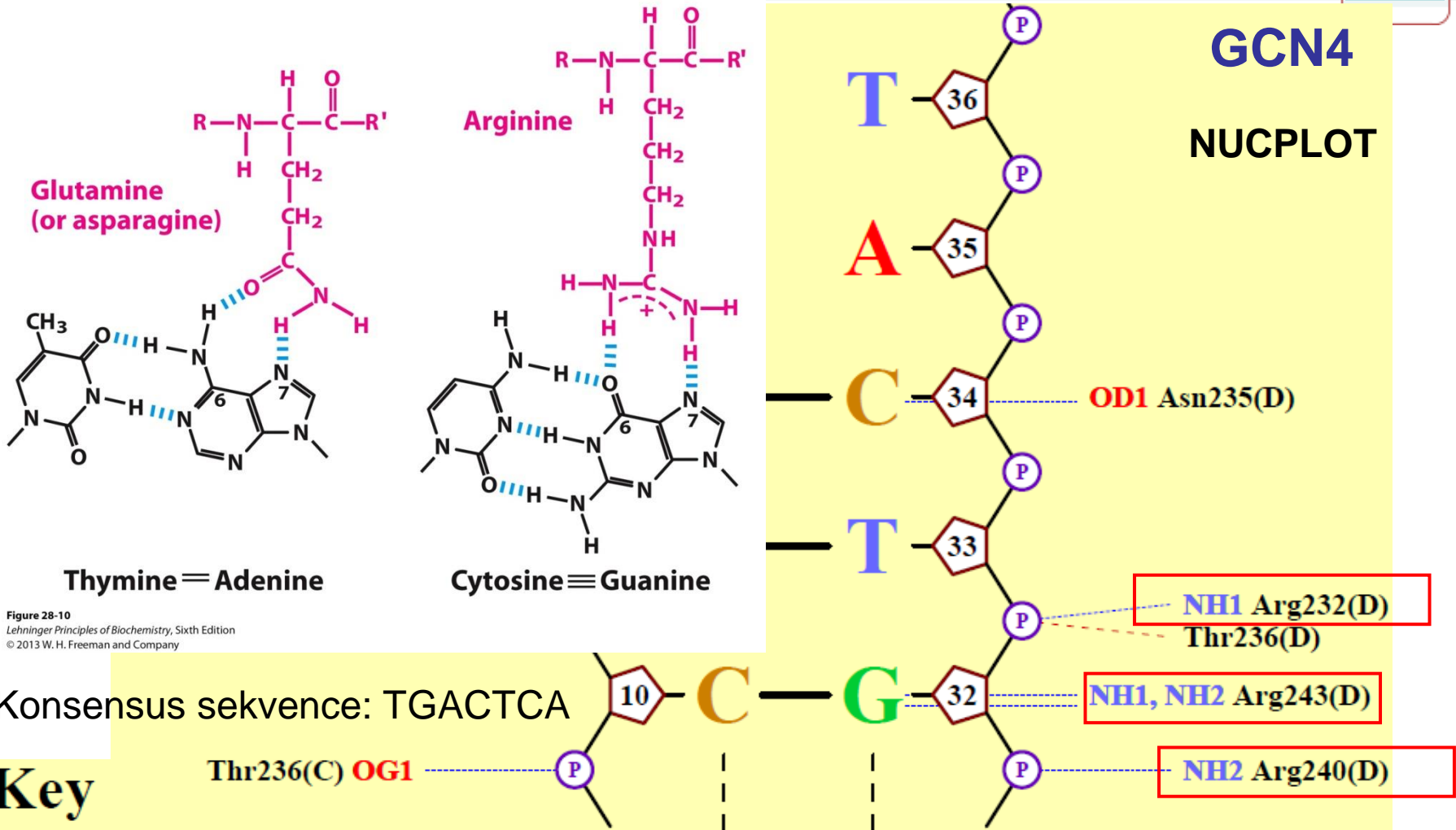
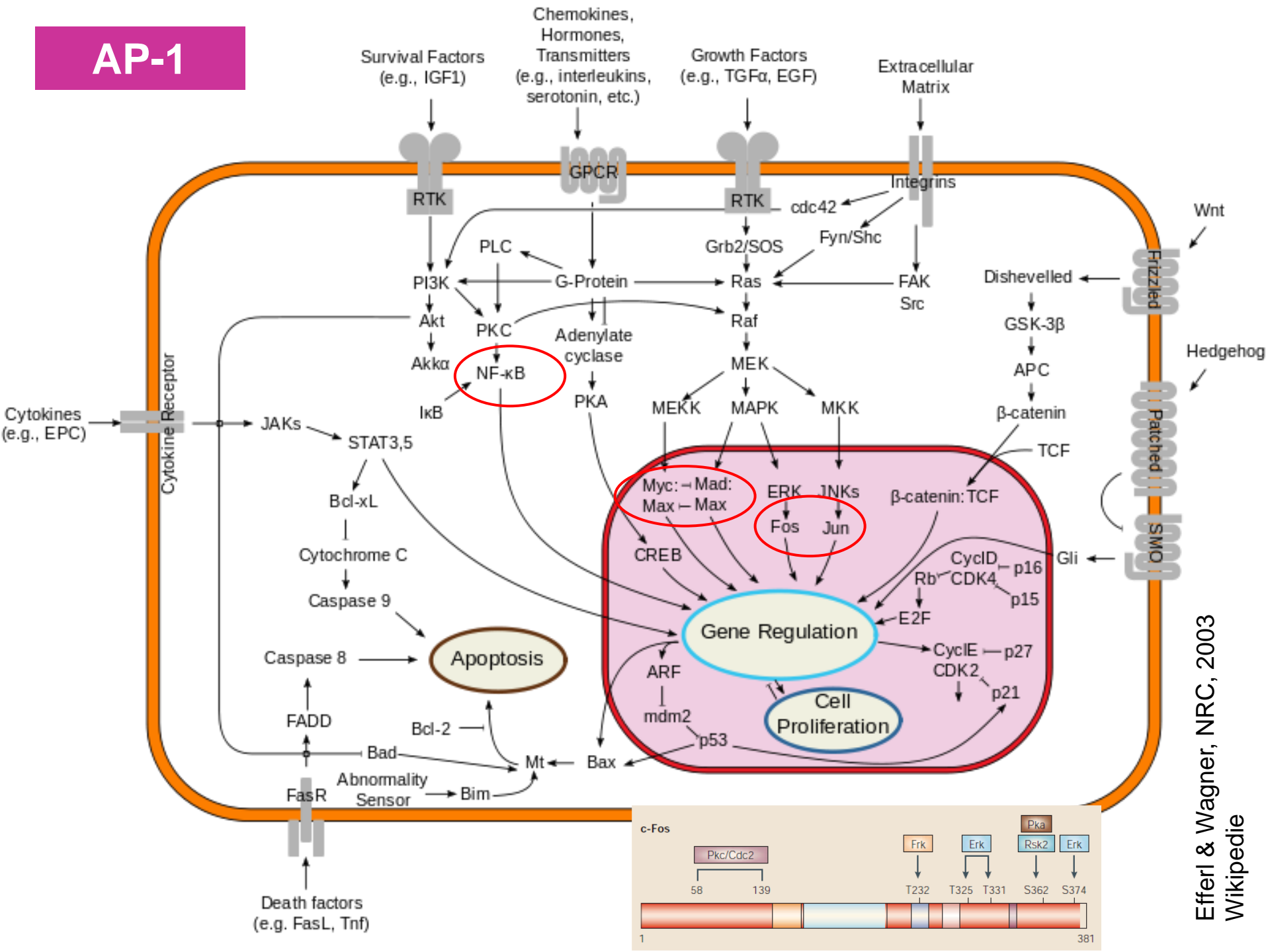
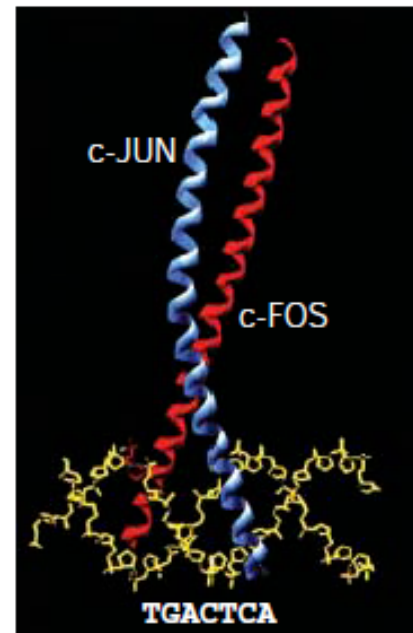


Figure 28-10
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

AP-1



a**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)	

AP-1**b**

TRE:	TGACTCA ACTGAGT
CRE:	TGACGTCA ACTGCAGT
MARE I:	TGCTGACTCAGCA ACGACTGAGTCGT
MARE II:	TGCTGACGTCAGCA ACGACTGCAGTCGT
ARE:	a/gTGACnnnGC t/cACTGnnnCG

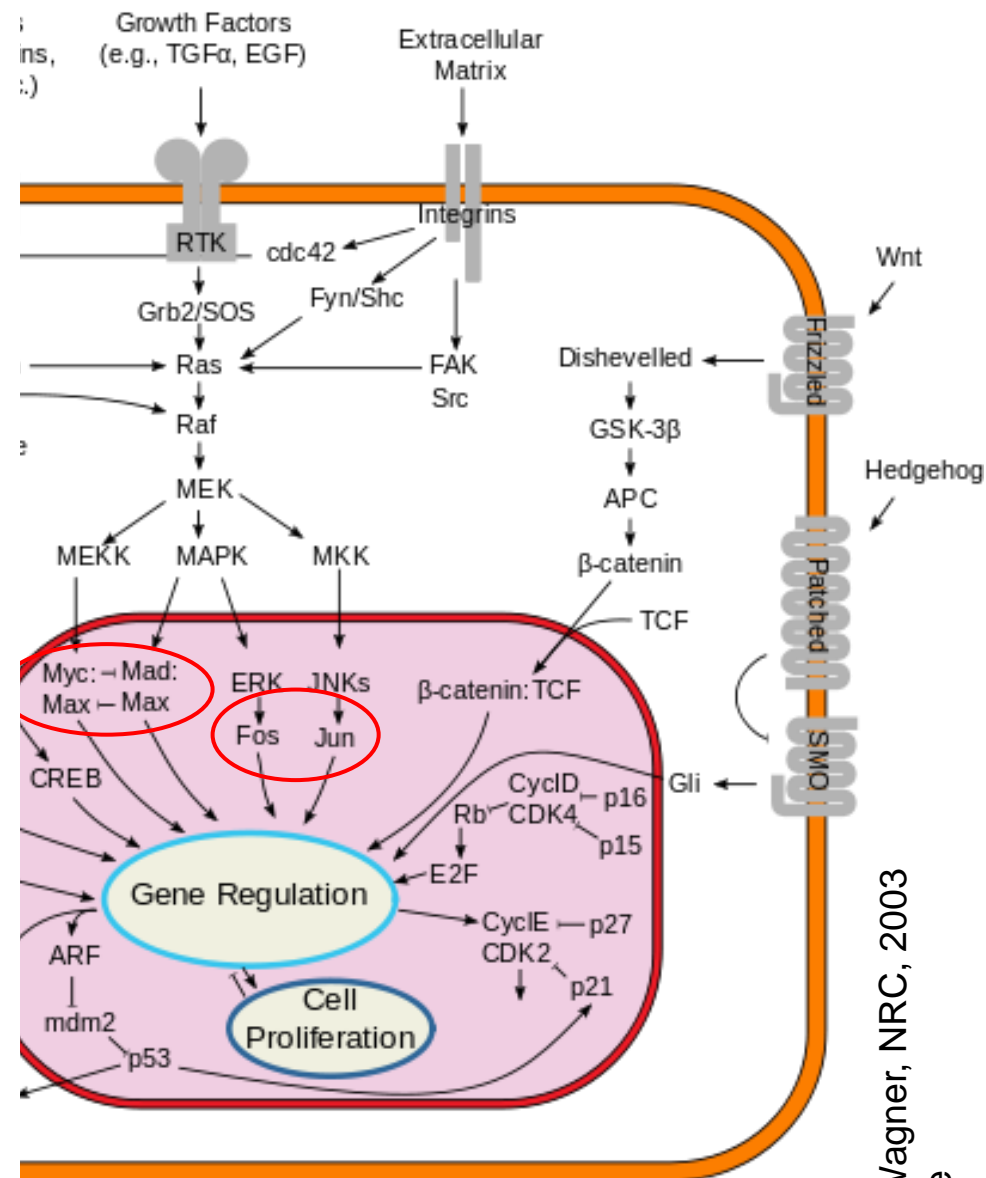
(e.g. FasL, Int)

d

heterodimery

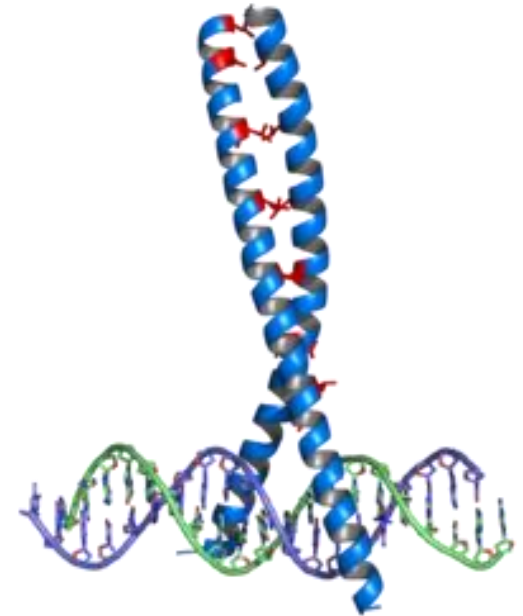
c-FOS		
c-JUN	(TRE > CRE)	
JUNB	(TRE > CRE)	
JUND	(TRE > CRE)	
ATFa	(No binding)	
ATF2	(CRE > TRE)	
ATF4	(CRE)	
c-MAF	(MARE I/II)	
MAFA	(MARE I/II)	
MAFB	(MARE I/II)	
NRL	(TRE-related)	
MAFF/G/K	(MARE I/II)	
NRF2	(ARE)	
NFIL6	(TRE)	

Kombinace – různá specifita/afinita

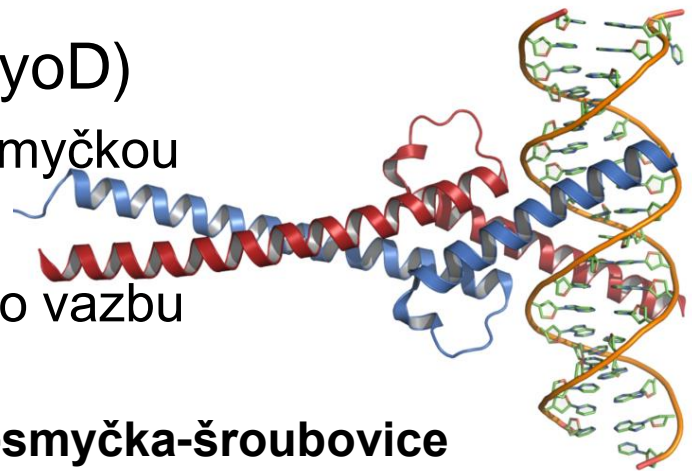


Motivy DNA-vazebných domén

- **Zipper typ** (dle způsobu dimerizace)
 - **Leucinový zip** (tzv. bZIP = basic – transcr. fact. yGCN4, 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



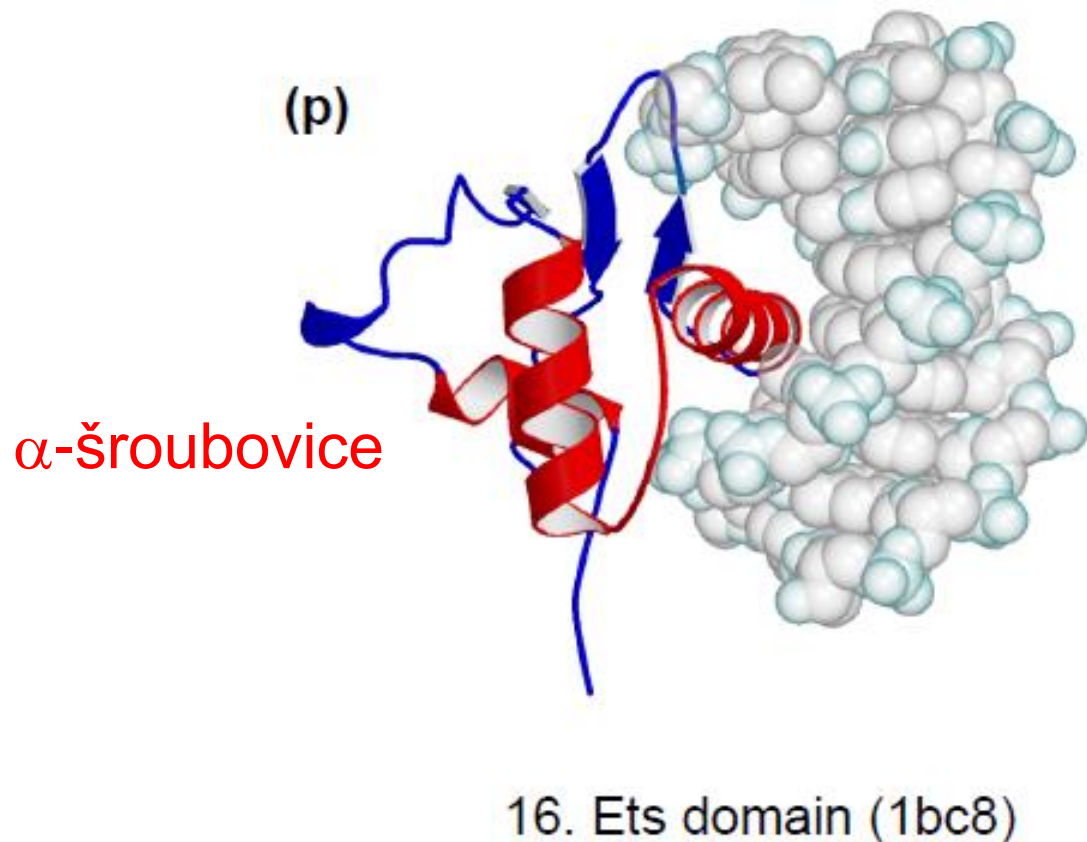
- **Helix-loop-helix** (c-Myc/Max, MyoD)
 - CC a bazické části jsou odděleny smyčkou
 - bazická šroubovice vázána do VŽ
 - smyčka poskytuje větší flexibilitu pro vazbu



šroubovice-smyčka-šroubovice

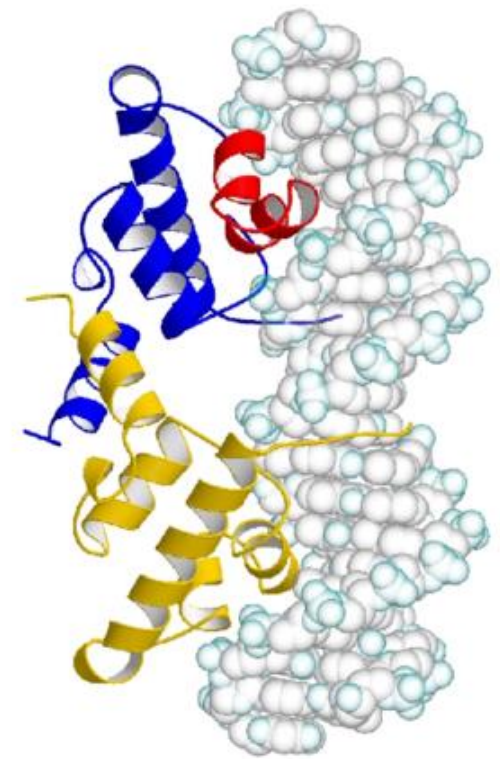
Motivy DNA vazebných domén

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

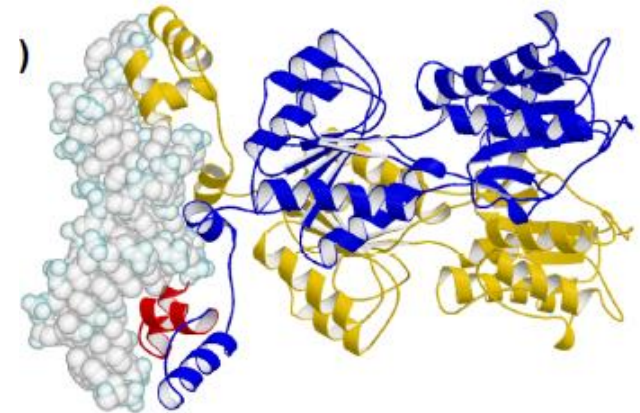


Helix-turn-helix motiv (HTH)

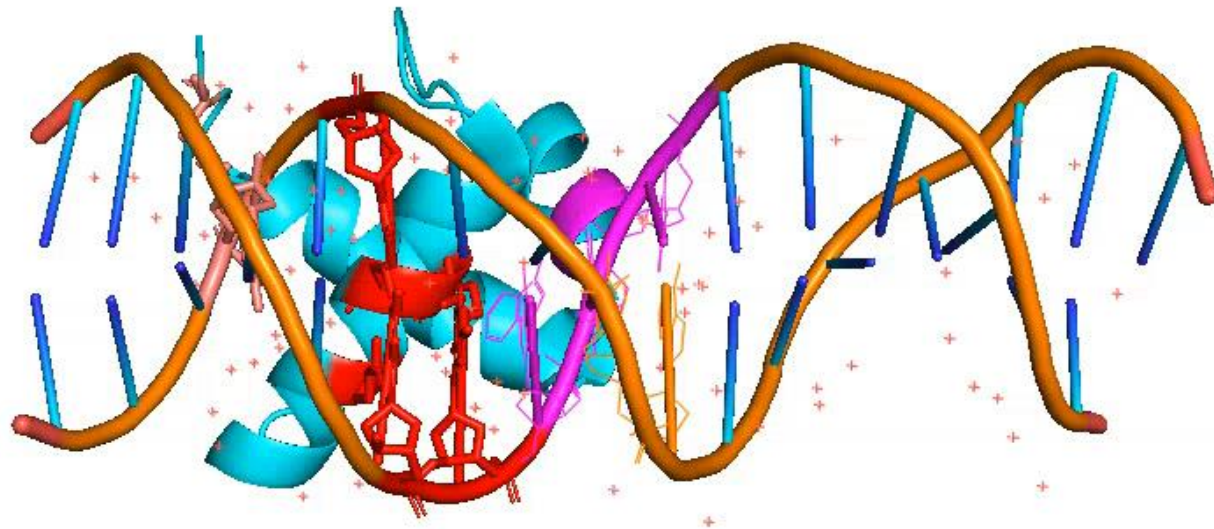
- Obsahuje vzájemně kolmé šroubovice
 - α -helix pro vazbu na DNA („recognition“) - β -obrátka – druhá šroubovice
 - Sekvenčně-specifická vazba prostřednictvím „recognition“ šroubovice do velkého žlábků
 - nejčastější motiv u prokaryot - homodimery vážou palindromické sekvence
 - HTH motiv se obvykle 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)



3. LacI repressor (1wet)



AMK motiv: **KDRWR**

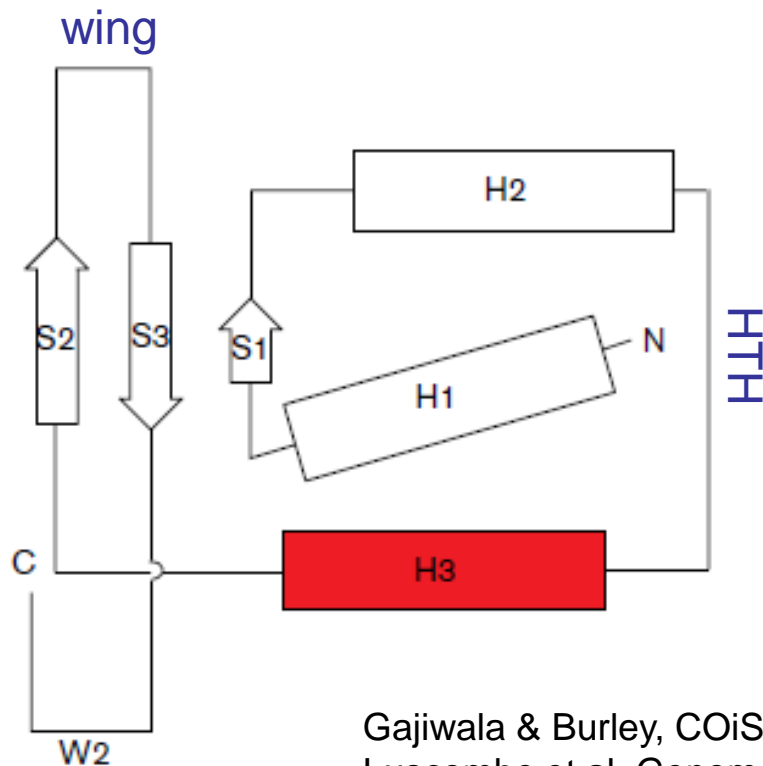
DNA sekvence: TTA**GGG** (komplementární: CCCTAA)

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

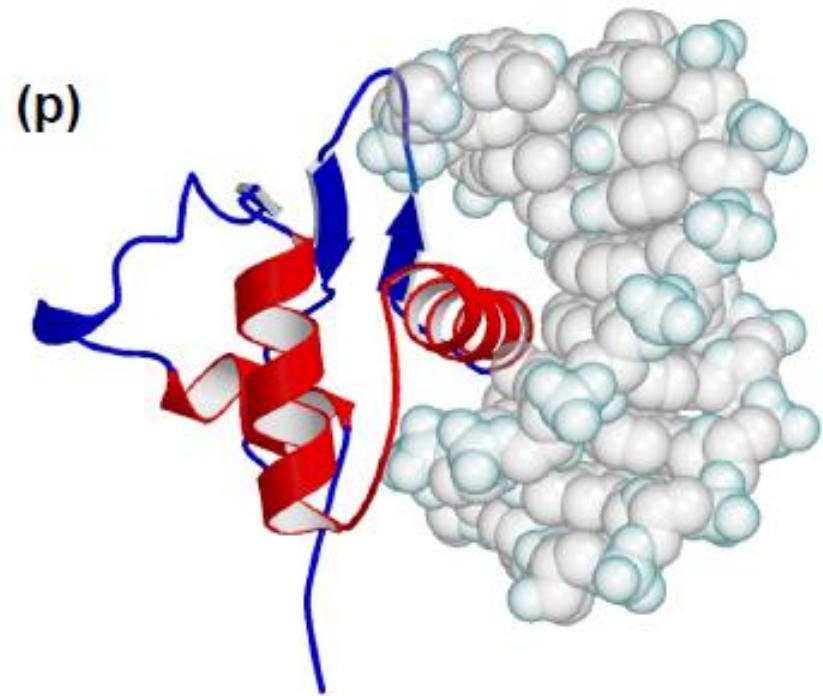
PDB: 1W0U

„Winged“ helix (okřídlená šroubovice)

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



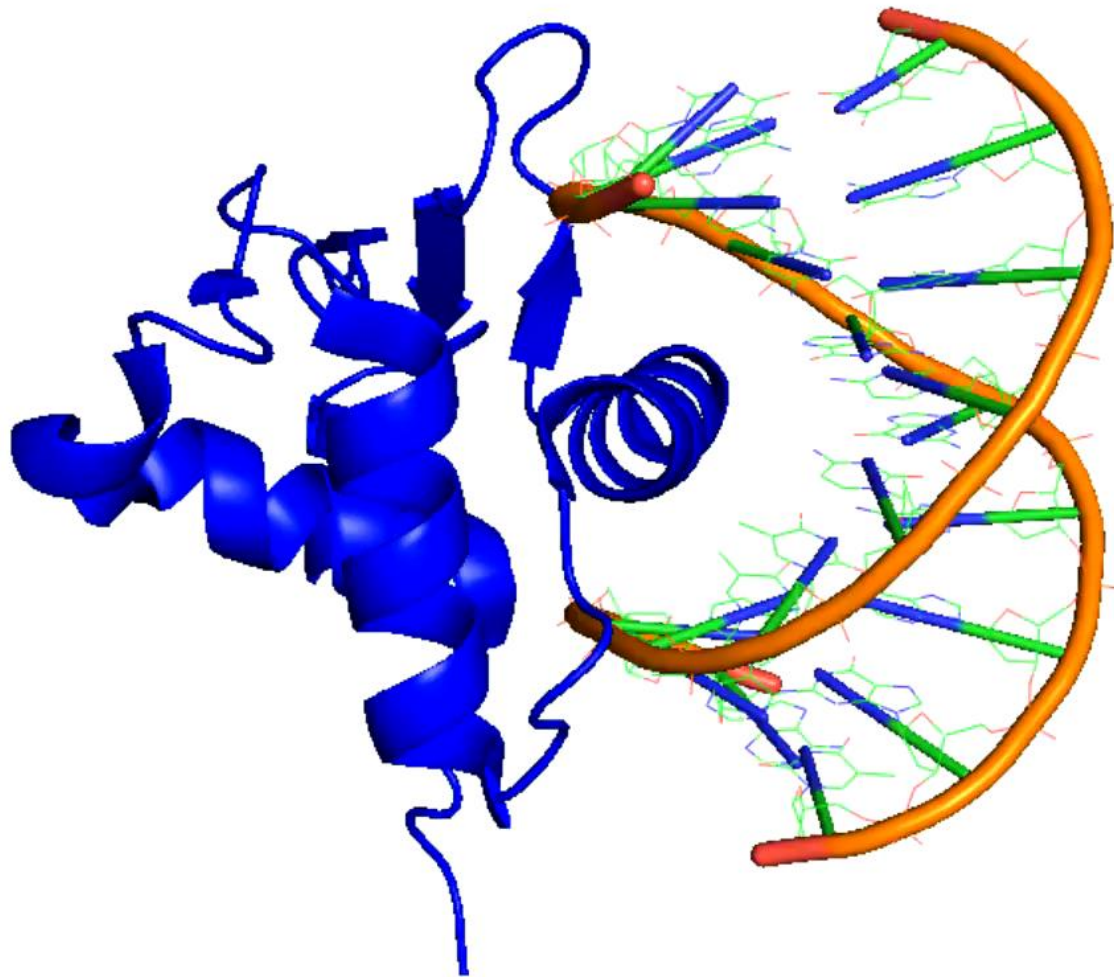
Gajiwala & Burley, COiSB, 2000
Luscombe et al, Genome Biology, 2000



16. Ets domain (1bc8)

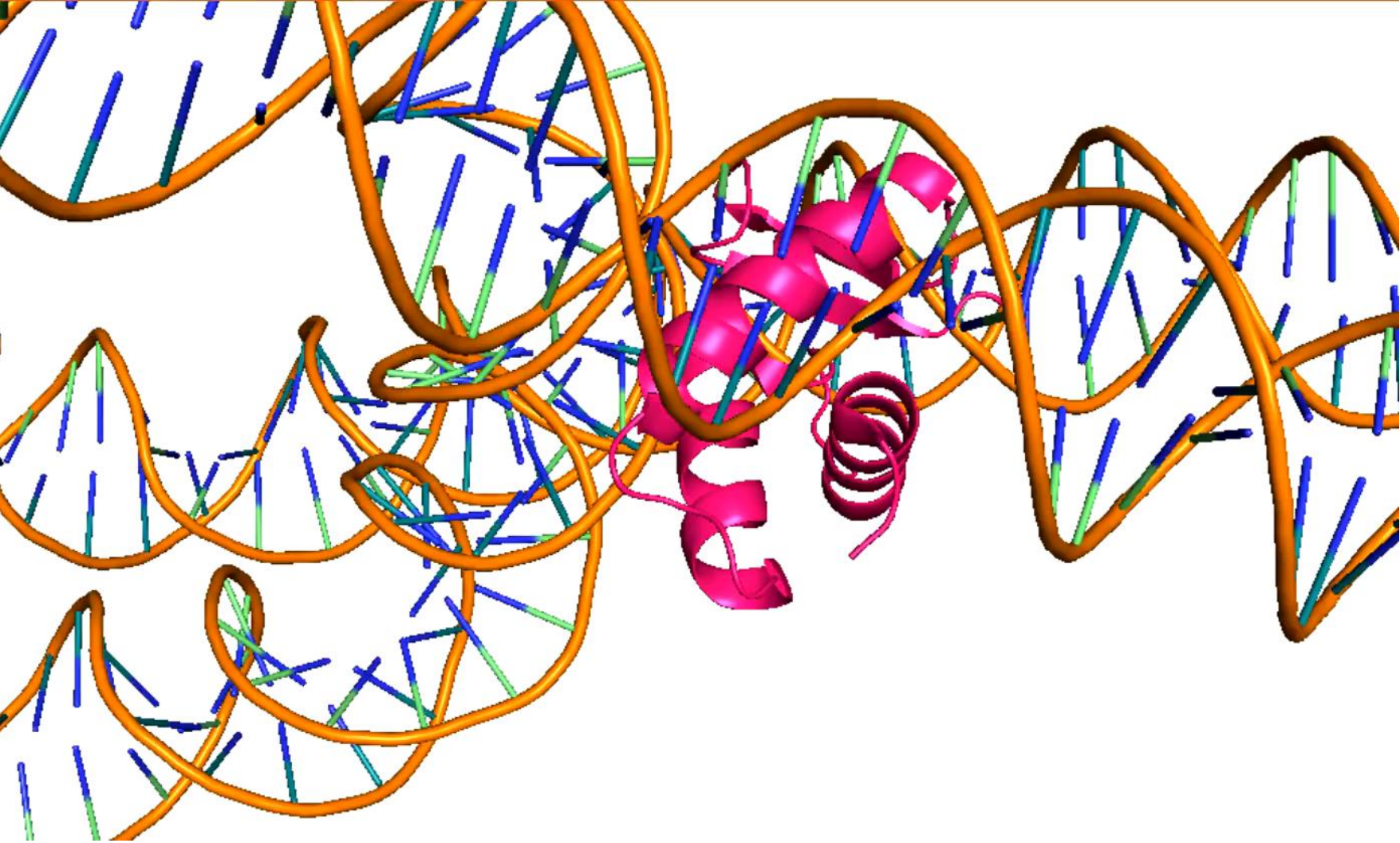
Méně často křídlo ve VŽ a cukr-fosfátová kostra se šroubovicí (hRFX1)

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



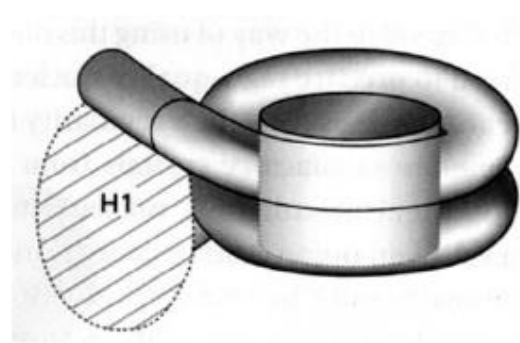
PDB: 1BC8, SAP-1

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



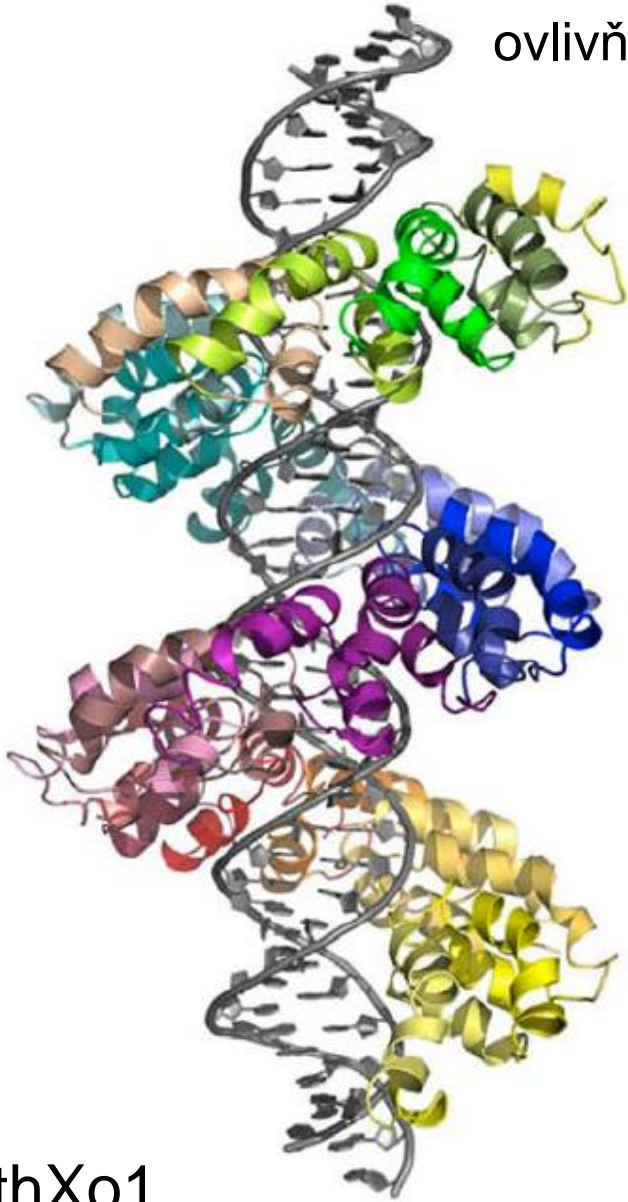
PDB: 5NLO

Histon H1/H5 interaguje s DNA vybíhající z nukleosomů (kompaktnější struktura) – WH doména může vytvářet více kontaktů (interagují: 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

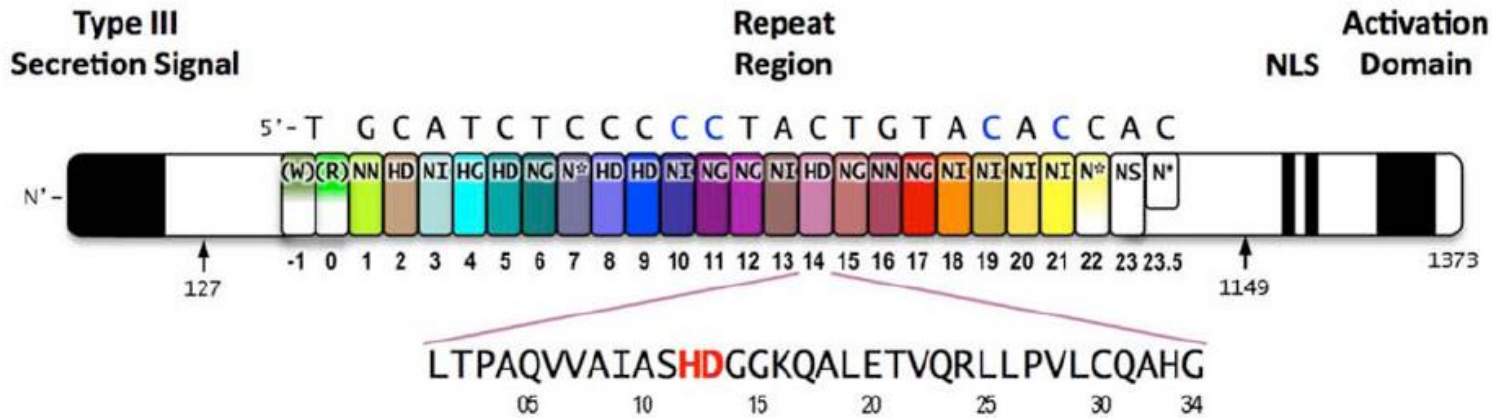


TALEN technologie

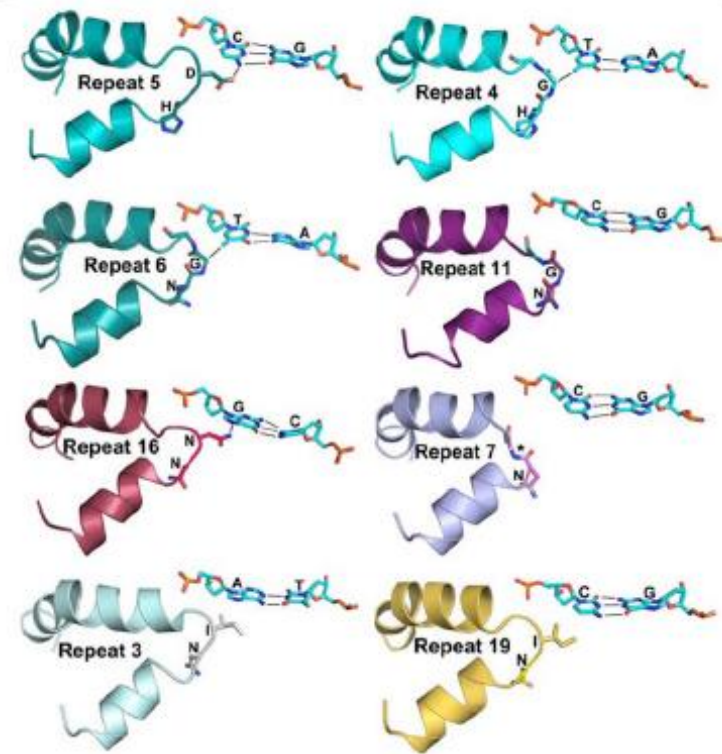
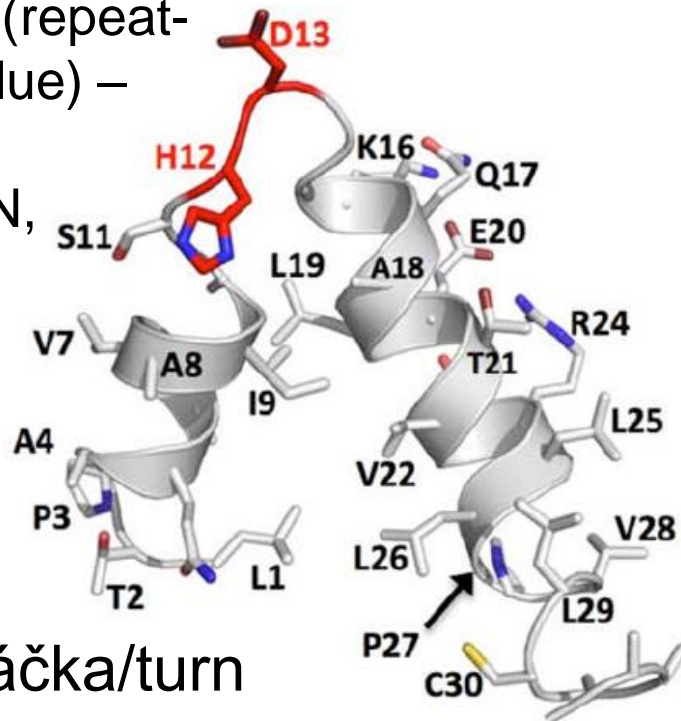
Mak et al, Science, 2012



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



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

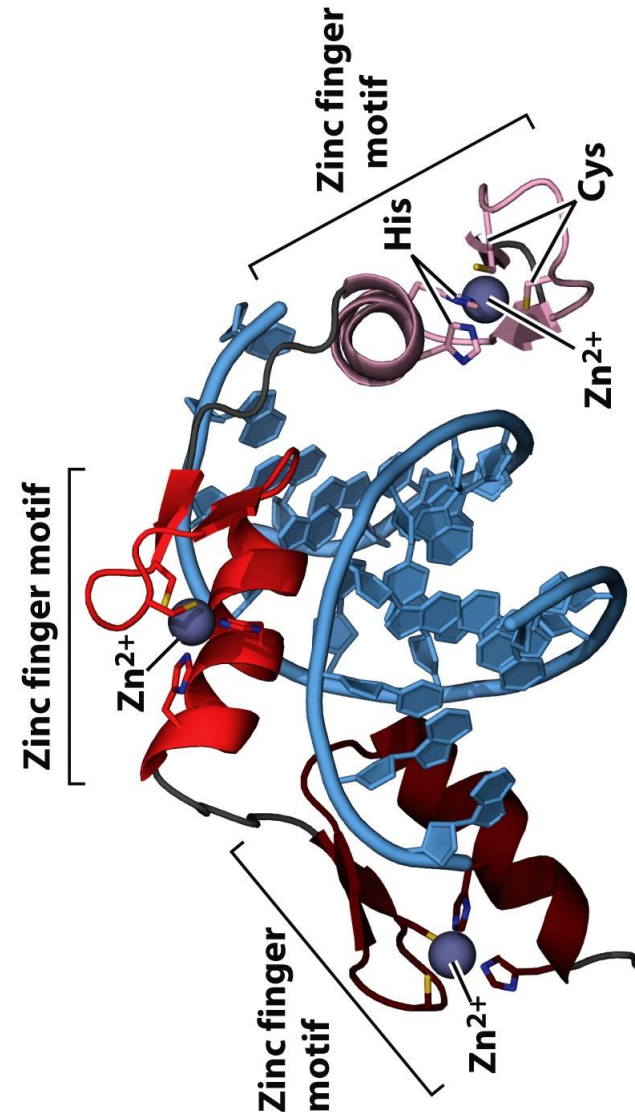


Interaguje otáčka/turn
 spíše než šroubovice

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

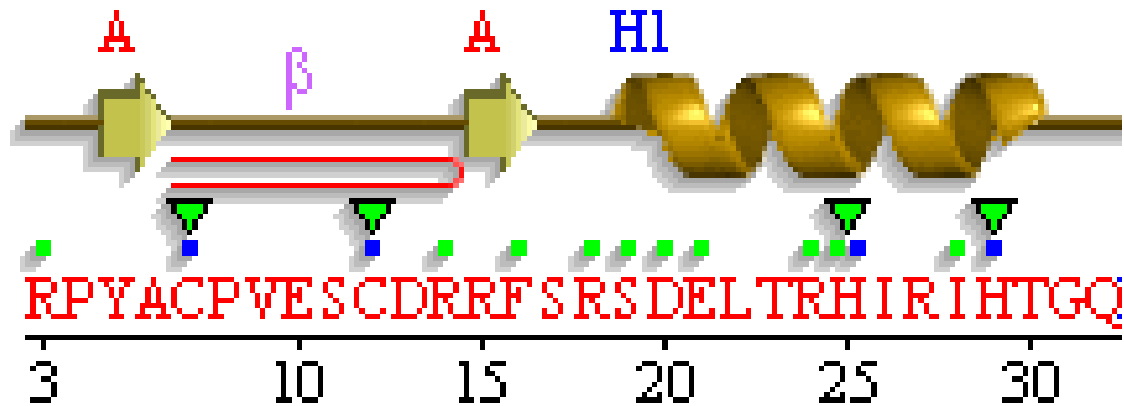


Zinc-finger/Zinkový prst

- 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)

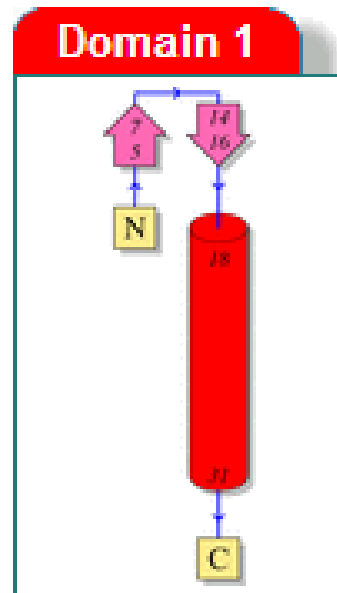
C2H2 motiv:

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



Motifs: β beta turn beta hairpin

Residue contacts: to DNA/RNA to metal

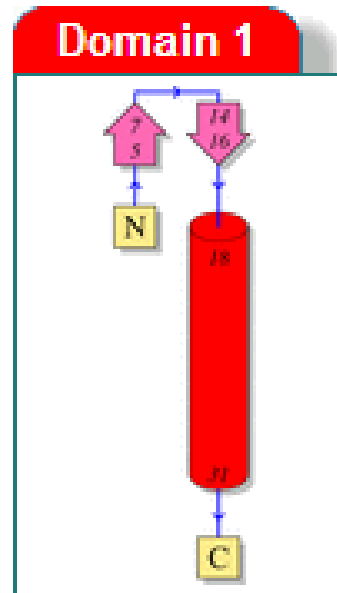
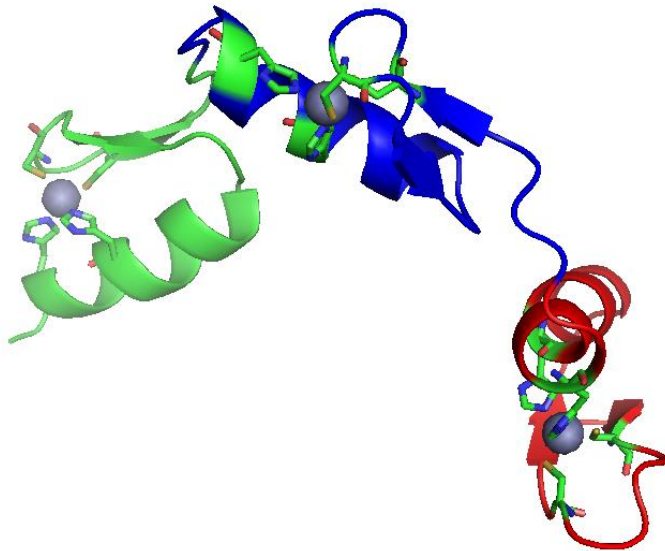


Zinc-finger/Zinkový prst

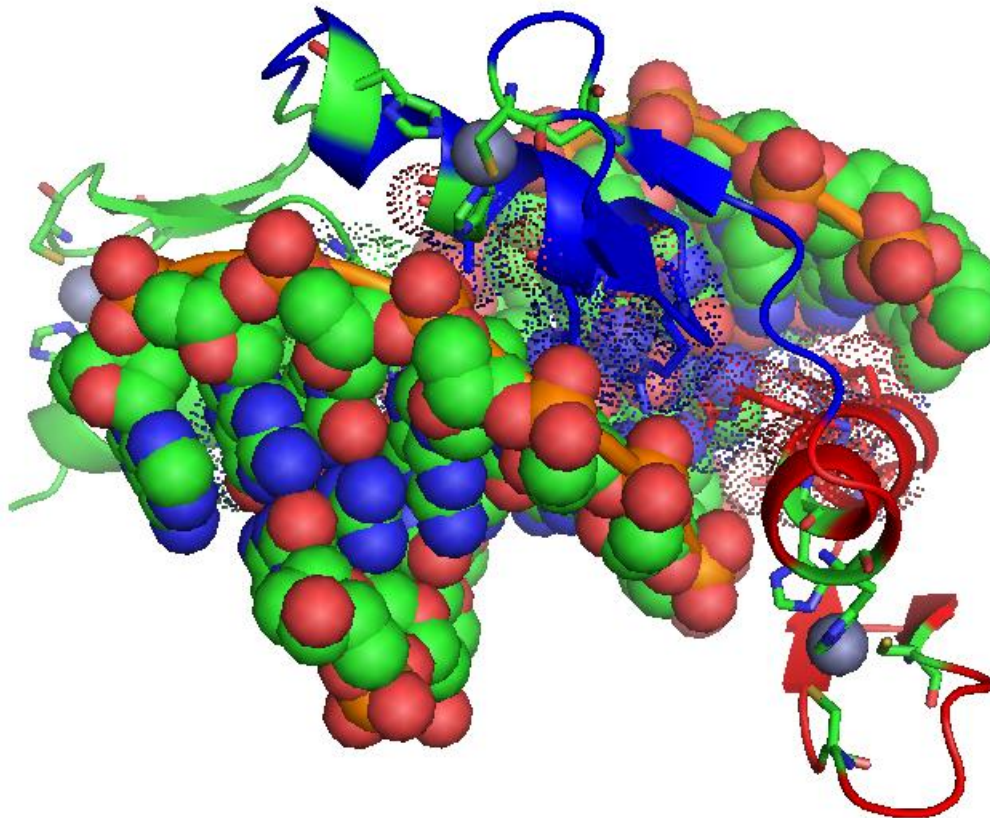
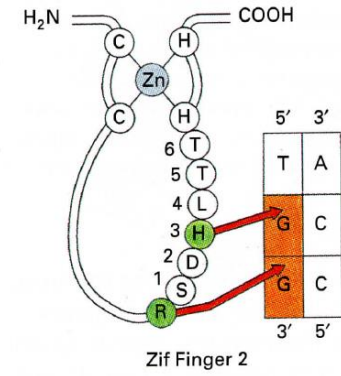
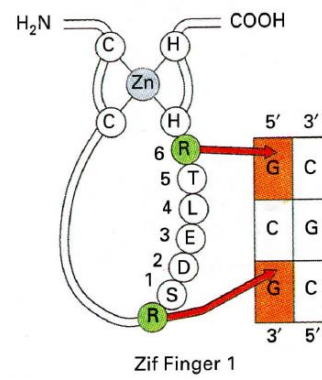
- cca 30 AMK ve dvou krátkých antiparalelních β -listech a α -šroubovici
- smyčka („hairpin“) stabilizovaná („crosslinked“) Zn^{2+} - **koordinovaný** 4xCys nebo 2xCys + 2xHis (tetraedrická struktura)

C2H2 motiv:

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

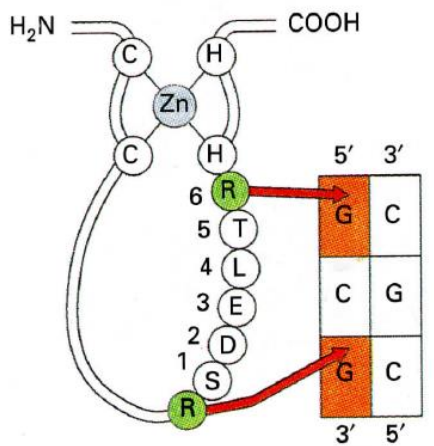


- 3x v Zif268, PDB=1zaa
 - α -šroubovice se váže do VŽ
 - v tandemu obtáčí VŽ
 - AMK na pozici 0 – 6; variancemi AMK
- => sekvenční specifita

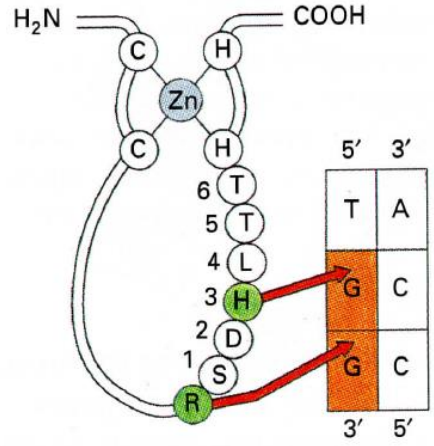


- AMK na pozici 0 – 6; variancemi AMK v těchto pozicích lze dosáhnout různé sekvenční specifity

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



Zif Finger 1



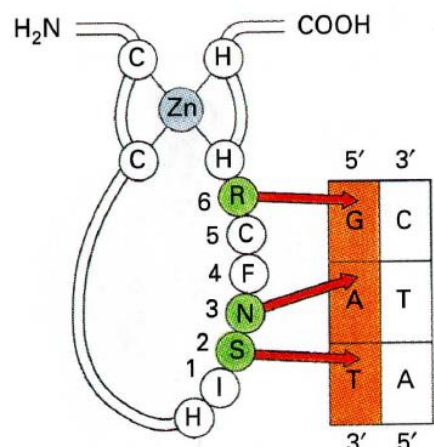
Zif Finger 2

Zif268

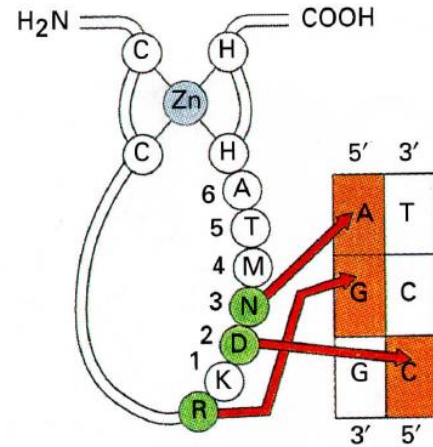
- nejčastější jsou kontakty **Gua-Arg**

- Gln se může vázat na Ade

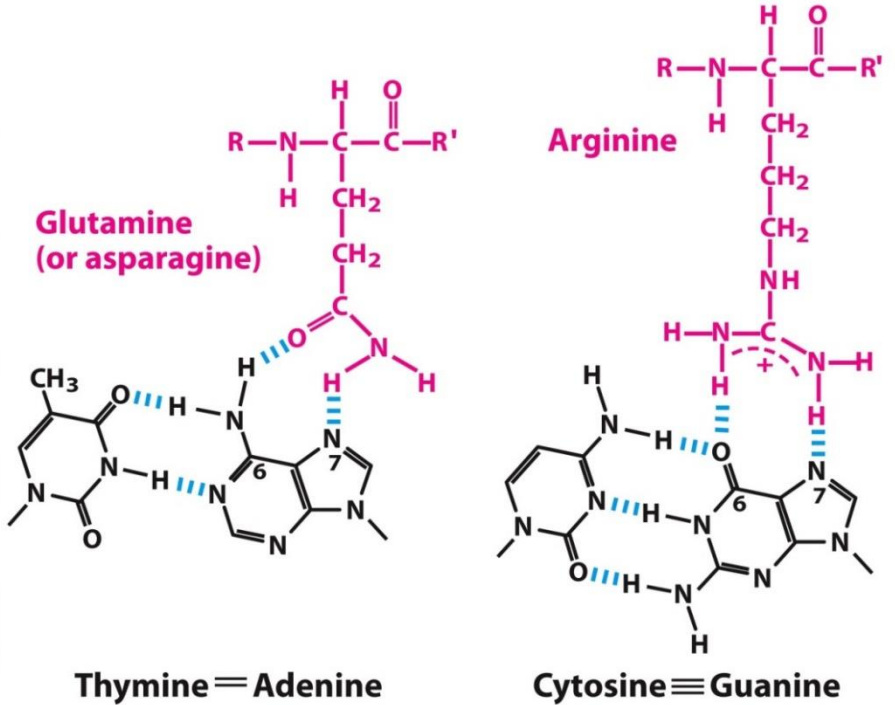
- Gua se může vázat i na His, Lys, Ser



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

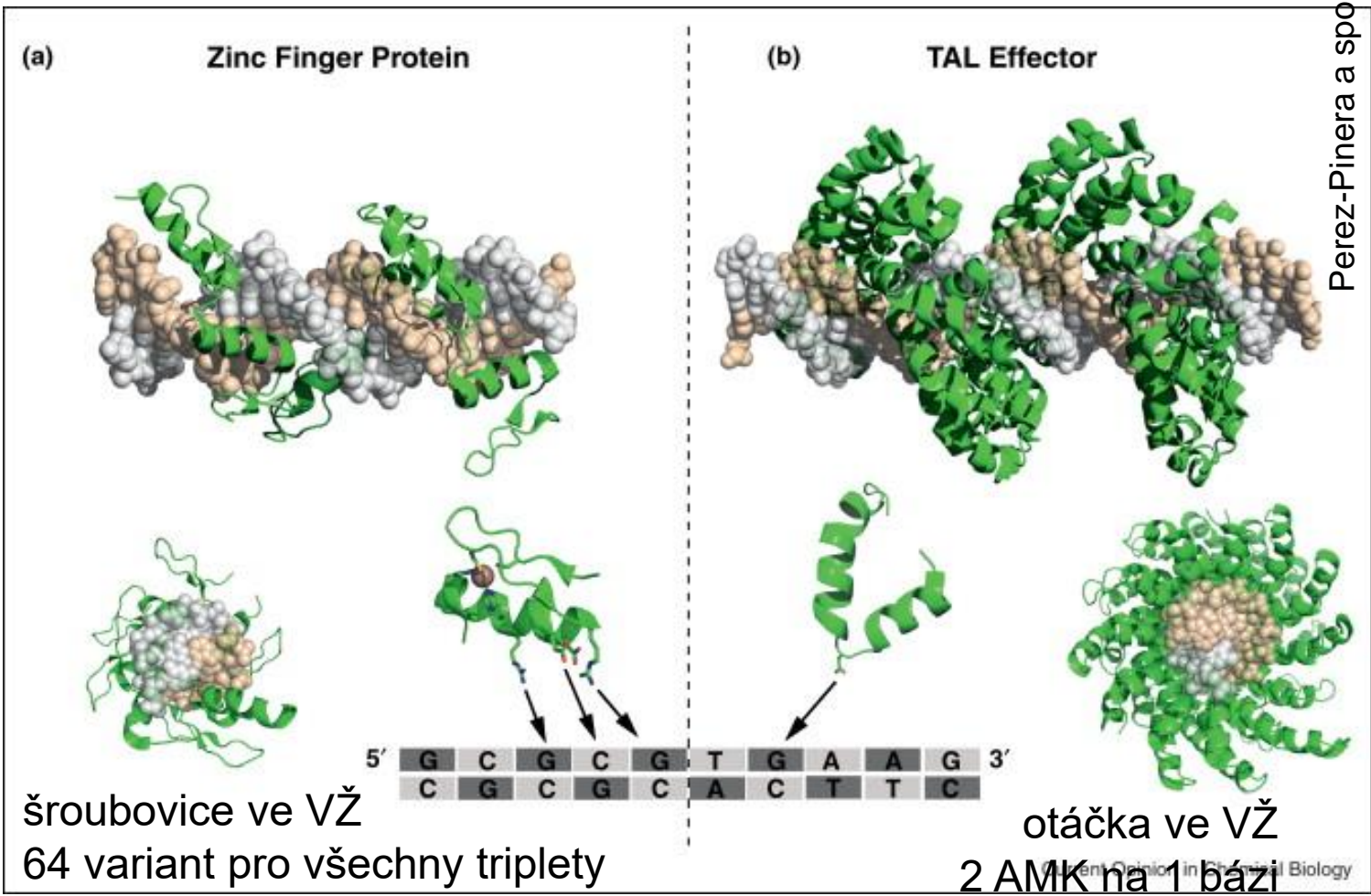
The screenshot shows a web browser window with the following elements:

- Browser Tabs:** UCSF Chimera Home Page, ClusPro 2.0: protein-protein do..., Predicting DNA Recognitio..., De novo prediction of DNA-bi...
- Address Bar:** <http://zf.princeton.edu/index.php>
- Navigation Menu:**
 - Home Page
 - Protein-DNA Form
 - Generate Sequence Logo
 - Downloads
 - Analyze Genomic Sequence
 - Help
 - Contact Us
- Main Content:**
 - Header:** Predicting DNA-binding Specificities for Cys₂His₂ Zinc Finger Proteins
 - Sub-header:** A DNA binding site predictor for Cys₂His₂ Zinc Finger Proteins
 - Welcome Message:** 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.
 - Protein Structure:** A 3D ribbon diagram of a zinc finger protein structure, showing a zinc ion coordinated by cysteine and histidine residues.
 - URL:** <http://zf.princeton.edu>
 - Footer:**
 - 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*
- Browser Sidebar (Left):** A list of favorite sites including Encyclopedia of Life Sciences, Ensembl release Homo sapiens Ex..., Entrez-PubMed, Essential Uncharacterized ORFs - Y..., EST Profile - microarray, EUROSCARF, ExPASy - ProtParam tool, ExPASy - ScanProsite, ExPASy - Tools, ExPASy Molecular Biology Server, Forsburg lab S. pombe Technology, Fralalyzer, FreeFullPDF.com, FUGUE Profile Lib Search, GCG-instructions, GCUA seqoverall optimal, gene, GeneCards, GeneDB, Genesilico Metaserver - meta2, Genesilico, GENEVESTIGATOR - shaping biolo..., Gestation, Incubation, and Longev..., gold Genomes OnLine Database H..., GoPubMed, HADDOCK docking, HCPIN Database Site, HMMER, HotSpot wizard - Enzyme Enginee..., Human chromosome map.

- 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

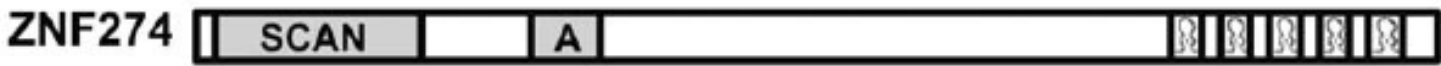
„genome editing“

Transcription activator-like



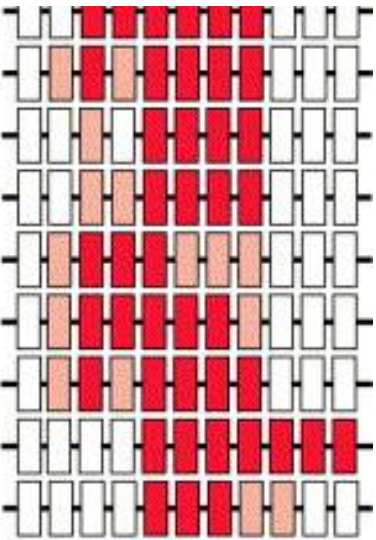
- CTCF obsahuje 11 zinkových prstů – k vazbě na DNA používá v různých org. různé kombinace ZF

ZF1
 Ts YQCEFCPYTNHKRYLLRHMKSSEERP
 Hs FQCELCSYTCPRRSNLDLRRHMKSHDTERP
 Dm YSCPHCPYTASKKFLITRHSRSHDVEPS



ZF6
 Ts YQCEVQNRFTQSNLKAHKL.IHSG.SRPV
 Hs YECDYICHARFTQSGHMKMHILQRHTENVAK.
 Dm YQCDICKSFRFTQSNLKAHKL.IHSVVDKPV

human GAGCGGAAGAGGAAGTCCACCGGCTTTTGAAACACGGA
 8. PLK h/m AGAGGAAGATTTAAGTAAAAGCTTCCTGGAGGAGCCCAA
 TCTCCTTCTAAATTCATTTTCGAAGGACCTCCTCGCGT



ZF7
 Ts FQCKFCPSGCRKFDLRIHVQKLDHTA.SAP
 Hs FHCPCDVTVIARKSDLGVHLRKHHSYIEQG
 Dm FQCNYPCTTCGRKALRLVHIKHMHTS.DVP

9. PIM-1 human CTTTTCTTCCCGCCAGCTCGGGCGCGTAGAGACCATT
 GAAAAGGAAGGGCGGTCCAGCACCCGCGCATCTCTGGTAA
 10. PIM-1 mouse GGGGAGAGGGGTGTACCCGCGAGGGGGCGGAGCGGAGGG
 CCCCTCTCCCCACATCGGCGCTCCCCGCTCGCCTCC

ZF8
 Ts IKCKKCDRTFTDRYTFKLHCKEHDGERC
 Hs KKCRYCDAVEHERYALIQHQSFKNEKR
 Dm MTCRRCGQLPDRYQYKLVKSHGEKCE

11. p19ARF mouse GCAGGGCCCAGCCGCTCTCCCTCGGGCCCTCTTGGGA
 CGTCCCGGGCGCGCGGAGGGGGACCCCGGAGAACCCT
 12. DMD4 mouse GGAACGGAGCTACCGCGGGGCGCAGCATACTCCTATATA
 CCTTGCTCGATGGCGGCCACCCGTCGTATAGGATATAT

ZF9
 Ts YQCHLCPYSAMAQRHLEAHTLLHSDKFP
 Hs FKCDQCDYACRQERHLMIMKRTHTGKFP
 Dm YSCKLCSYASVTRHLLASHMLIHLDKFP

13. DMD7 mouse CTAATGGACAGACGATGCCCGGTGGCAGTACAATAC
 GATTTACCTGTCTGCTACGGCGCACCACCGTCATGTTATG

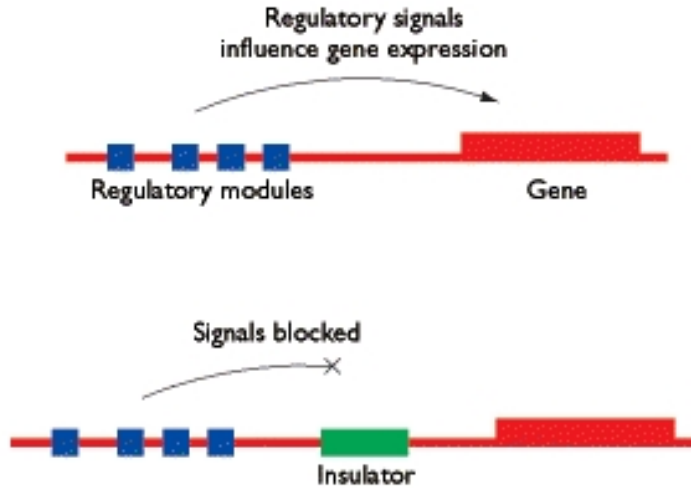
ZF10
 Ts YKQVDNLSFKQVSLKRRHVESTHAAANQ
 Hs YACSHCDKTFROKLLDMHFKRYHDPNFV
 Dm FHCDQCPQAFRORQLLRHNMNLVHNEEYQ

14. "144" silen. rat CCTGAGTGCATTTCCCTCATGATCCAAAAGAGGGAATAAC
 GGACTCACGTAAAGGAGTACTAGGTTTTCTCCCTTATTG
 15. APP human TTCCCCGGCGCGCCCTAGGGTCTCTCTCGGGTGGCGA
 AAGGGCCCGCGCGCGGATCCCCAGAGAGGCCACCGCT

ZF11
 Ts LNDNLASPSTSGVSVASASSSSFSSTSPNSS
 Hs PA.....AFVCSKCGKTFRRNTMARHADNCA
 Dm PEPREKLVKCPSCPREFTHKGNLMRHMETHD
 insertion

CTCF

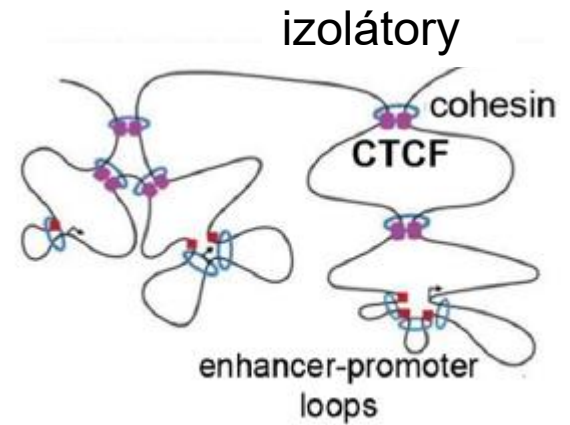
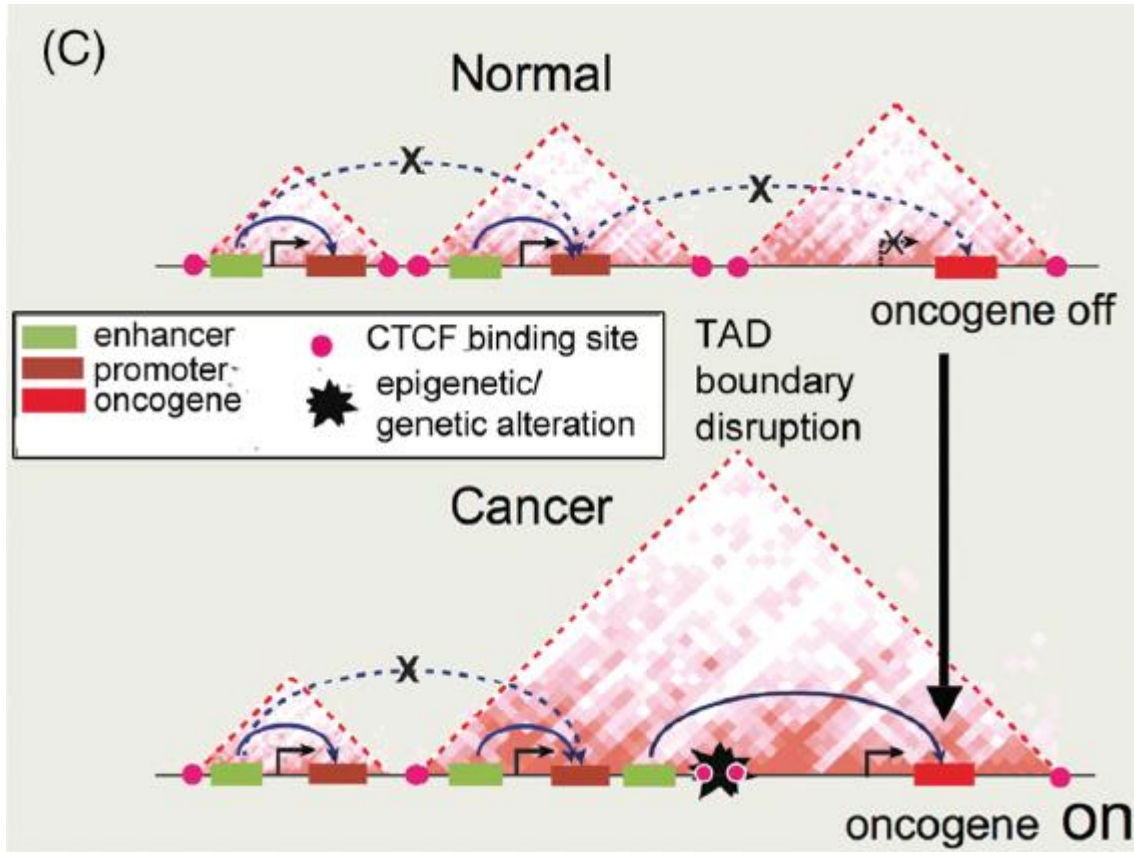
A) Insulators block the regulatory signals that control gene expression



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

ZF1	<pre> 10 20 Ts YQCEFCPYTNHKKRYLLLRHMKSHSEERP Hs FOCELCSYTCPRRSNLDLHMKSHTERP Dm YSCPHCPYTASKKFLITRHSRSHDVEPS -1 23 6 </pre>
ZF2	<pre> 30 40 50 Ts FKCTVCERCFCINSSLONHINTHTGTRP Hs HKCHLCGRAFRVTLLRNHLNHTGTRP Dm FKCSI CERSFRSNVGLONHINTHMGNKP -1 23 6 </pre>
ZF3	<pre> 60 70 80 Ts HQCKGC ELAFTTSGELIRHIRYKHTLEKP Hs HKCPDCDMAFVTSSELVRRIRYKHTHEKP Dm HKCKLCESAFPTSSELVRRTRYKHTKEKP -1 23 6 </pre>
ZF4	<pre> 90 100 110 Ts HKCTEC SYASVELSKLKRHIRSHTGERP Hs FKCPDSCDYASVEVSKLKRHIRSHTGERP Dm HKCTEC TYASVELTKLRHMTCHTGERP -1 23 6 </pre>
ZF5	<pre> 120 130 140 Ts YHCPHCSYASPD TYKLRHLRVHTGKGP Hs FQCSLCSYASRD TYKLRHMRTHTSGKGP Dm YQCPHCTYASQDMFKLRHMVIHTGKGP -1 23 6 </pre>
ZF6	<pre> 150 160 170 Ts YQCEVCNQRFTOSNSLKAHKL.IHSG.SRPV Hs YECYICHARPTOSGMTKMHILQKHTENVAK. Dm YQCDICKS RFTOSNSLKAHKL.IHSSVVDKPV -1 23 6 </pre>
ZF7	<pre> 180 190 200 Ts FQCKFCPSSCGRKTDLRHHVQKLHTA.SAP Hs FHCPHCDTVIARKSDLGVHLRKHHSYIEQG Dm FQCNYPCTTCGRKADLRVHIKHMHTS.DVP -1 23 6 </pre>
ZF8	<pre> 210 220 Ts IKCKKCDRTFTDRYTFKLHCCKEHDGERC Hs KKCRYCDAVEHERYALIQHQS HKNEKR Dm MTCRRCGQQLPDRYQYKLVKSHHEGK -1 23 6 </pre>
ZF9	<pre> 230 240 250 Ts YQCHLC PYSAMAQRHLEHHTLLHSDKP Hs FKCDQCDYACRQERHMINHKRTHTGKGP Dm YSCKLCSYASVTQRHLASHMLIHLDEKP -1 23 6 </pre>
ZF10	<pre> 260 270 280 Ts YKQVDCNLSFKVSLKRVESTHAANQ Hs YACSHCDKTFROKOLLDMHFKRYHDPNFV Dm FHCDQCPQAFRQRQLLRHMNLVHNEYQ -1 23 6 </pre>
ZF11	<pre> 290 300 310 Ts LNDNLASPSTSGVSVASASSSSSPSTSPNSS Hs PA...AFVCSKCGKFTRRNTMAHADNCA Dm PPEPREKLHKPSCPREFTHKGNLMHMETHD -1 23 6 insertion </pre>

CTCF

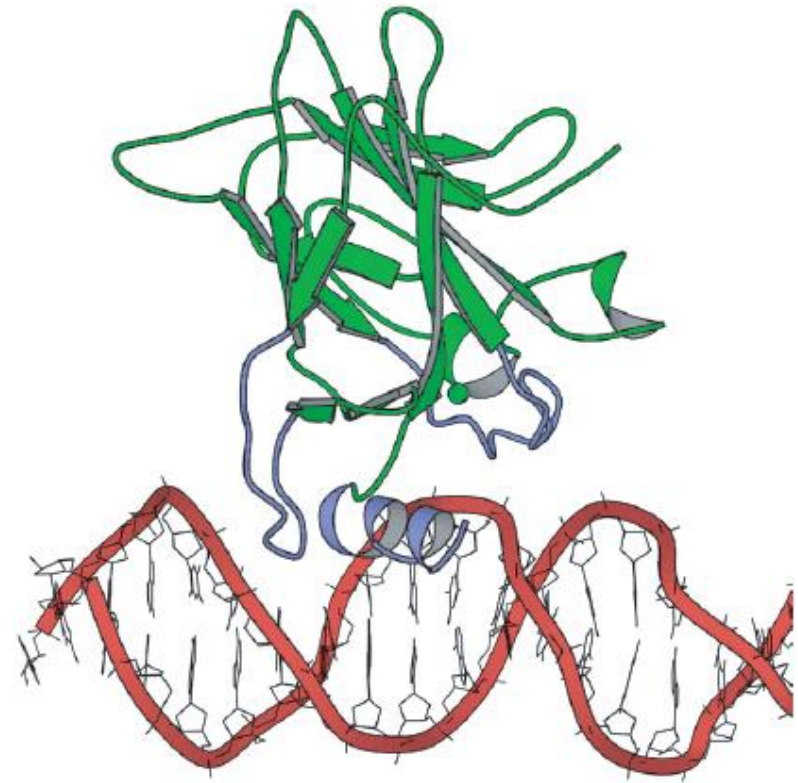


- CTCF interaguje s kohesinem a vytváří TAD (topologicky asociované domény)
- sousední domény jsou „ nezávislé“ (izolované)

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



TFIID, TFIIH - transkripce



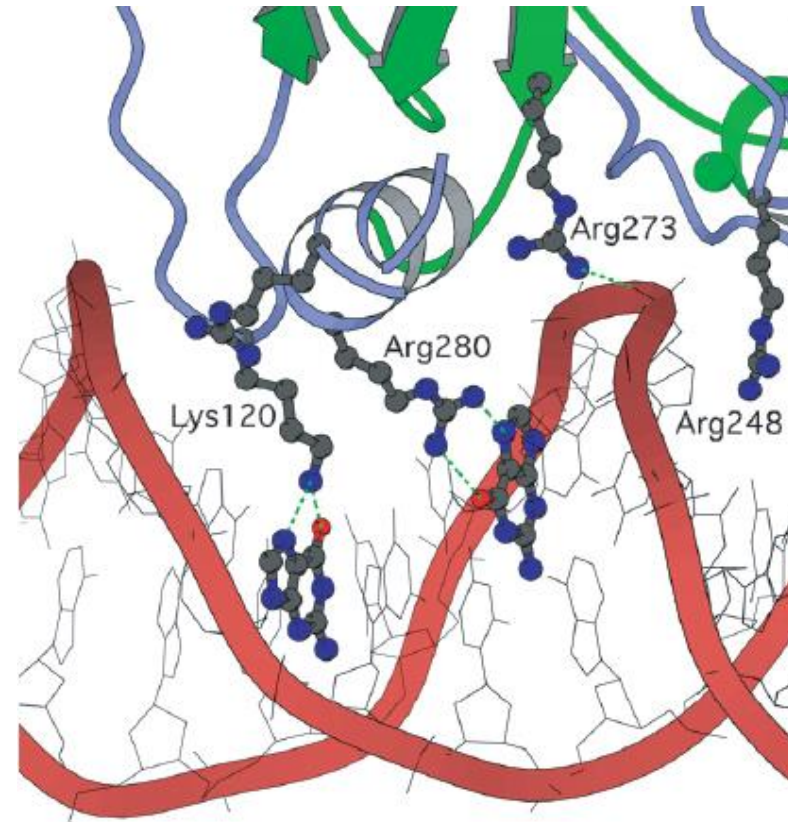
MDM2/MDM4 - ubi

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

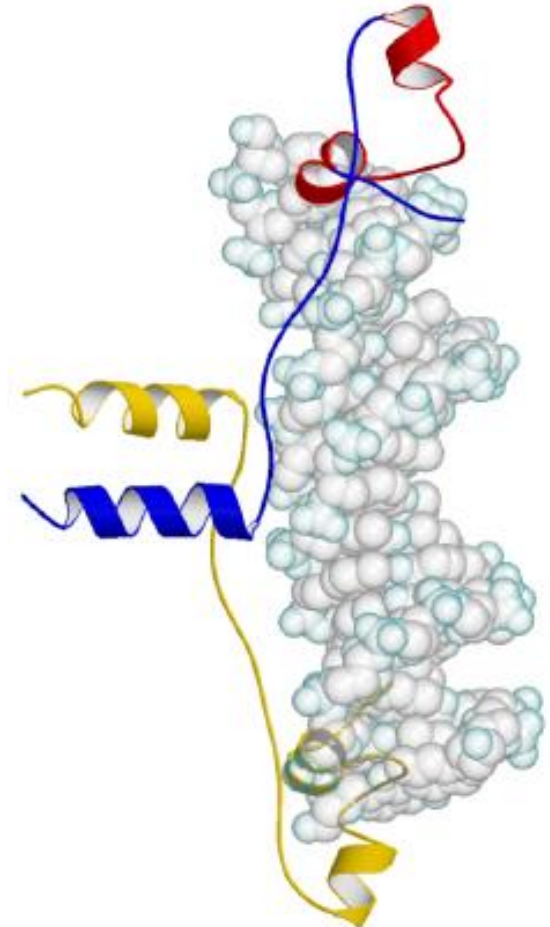
Protein se váže jako tetramer
(C-koncová doména)



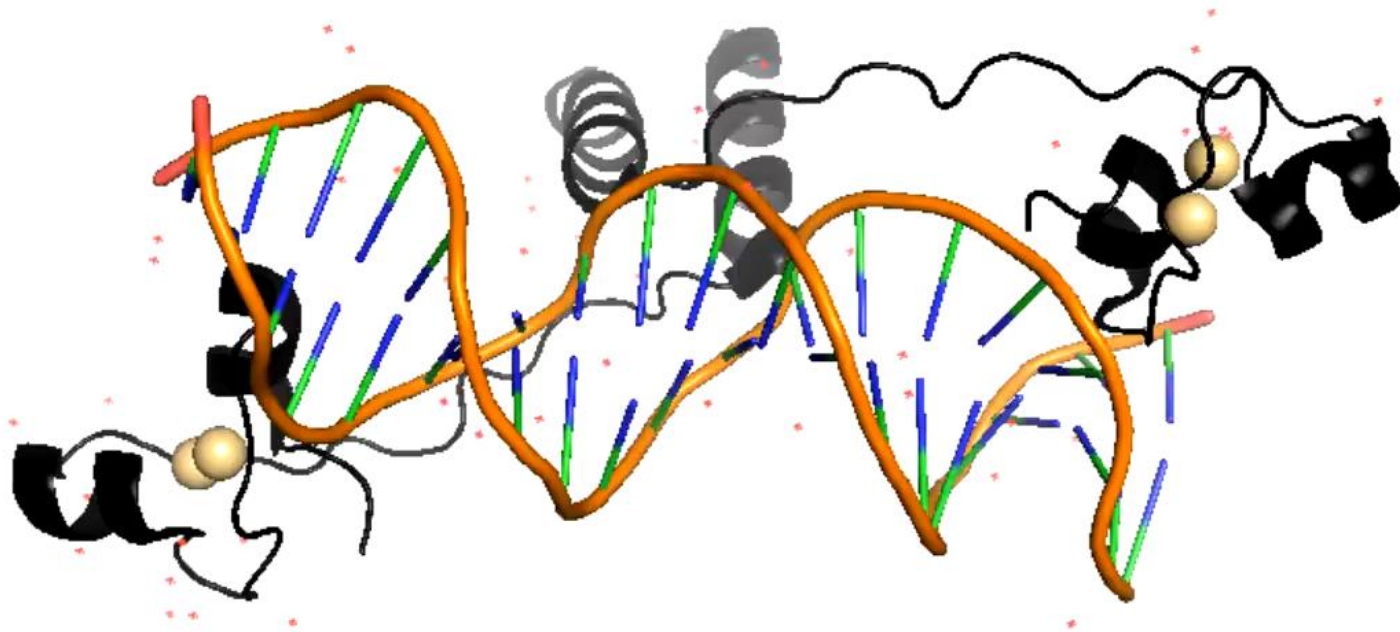
Gal4

- 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

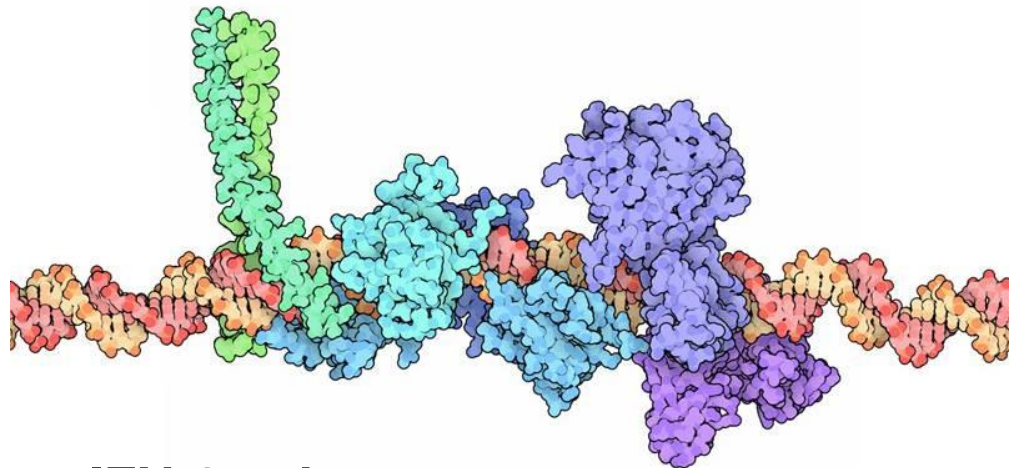
Motivy DNA vazebných domén

- **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

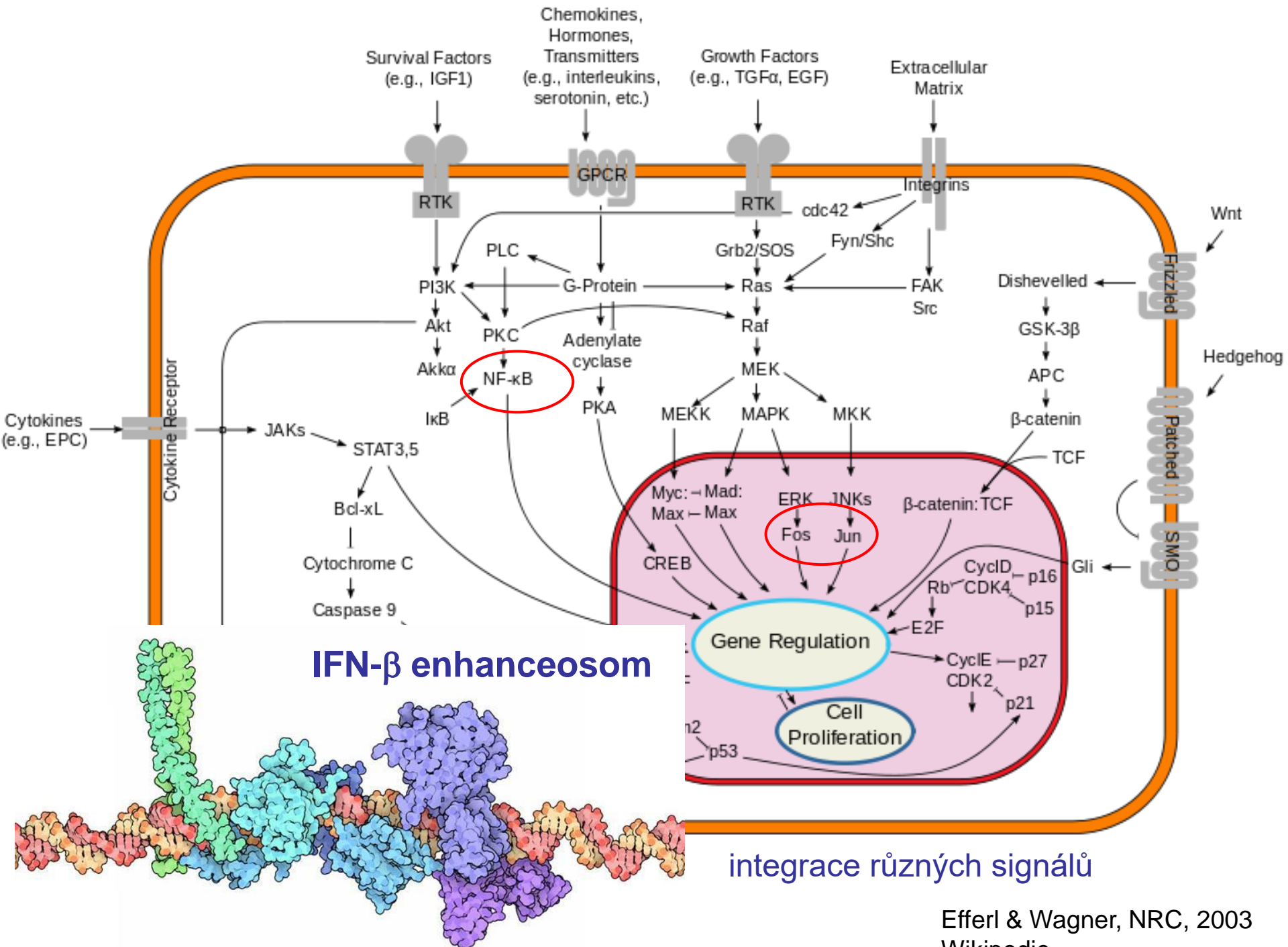
Transkripce ...

Kombinace více proteinů ...

Vliv chromatinu ...



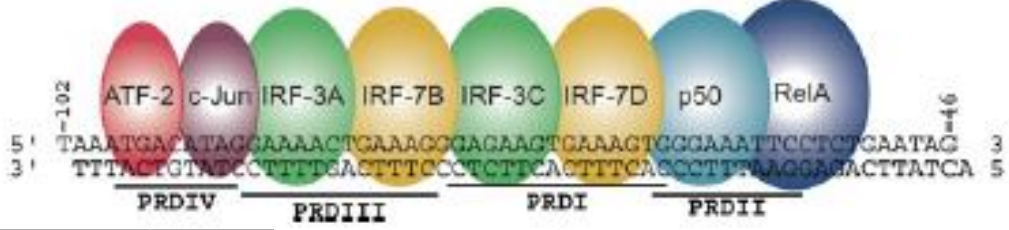
IFN-β enhanceosom



AP-1

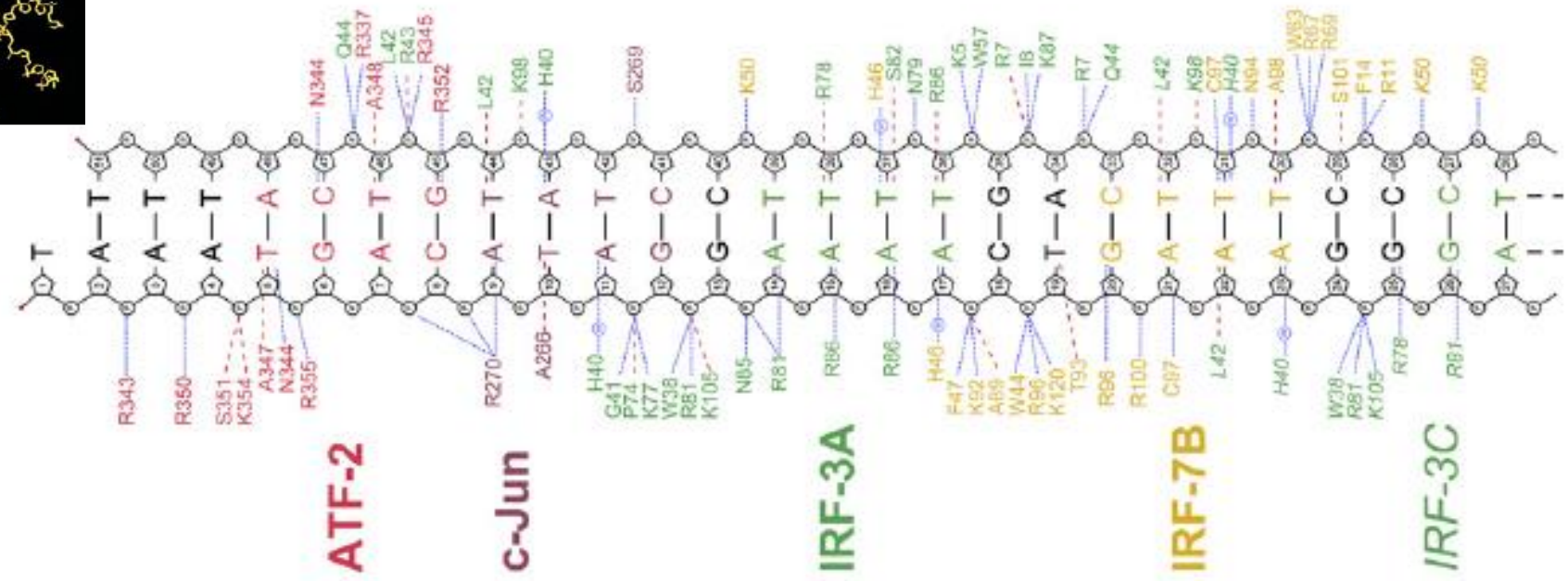
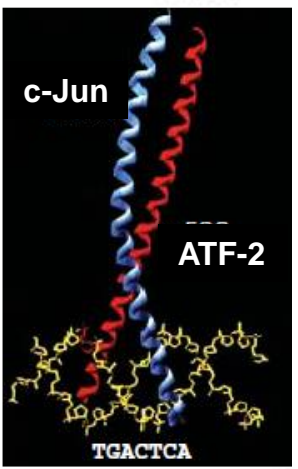
NF- κ B

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- κ B)



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

AP-1

Activator Protein = b-ZIP (basic leucine zipper)

IFN- β enhanceosom

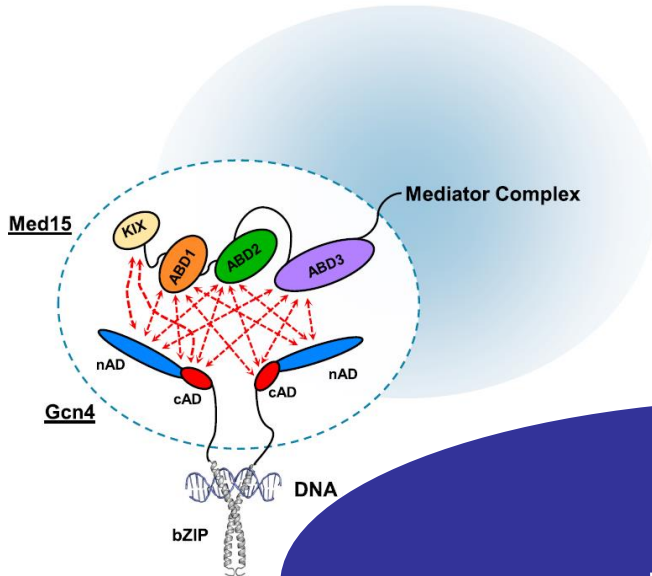
```
102 -51  
5' TAAATGACATAGGAAAAGTAAAAGGGAGAAAGTAAAAGTGGGAAATTCCTCTG 3'  
3' TTTACTGTATCCTTTTGACTTTCCTCTTCACTTTCACCCTTTAAGGAGACA 5'  
c-Jun IRF-7B IRF-7D RelA
```



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

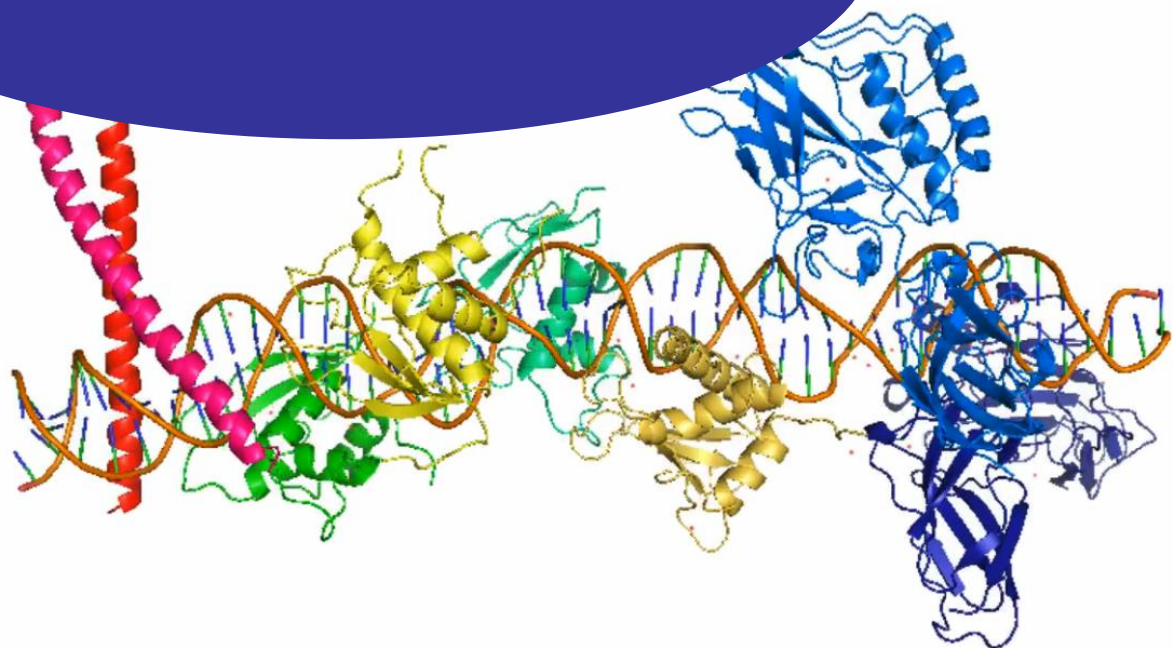
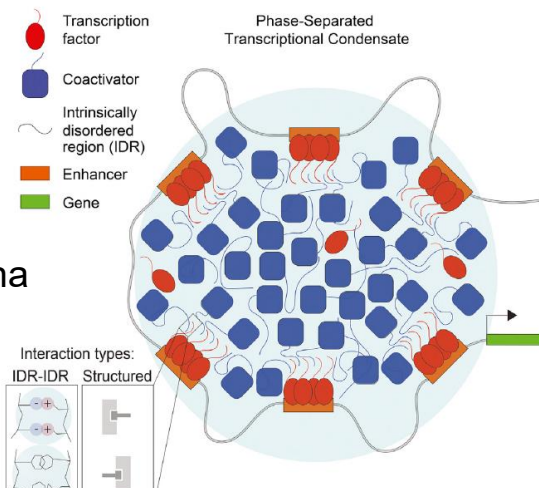
červené tečky – molekuly vody

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



- typy interakcí
- doména-doména
- IDR-IDR

mediator



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

Souhrn:

- vazba většiny TF pomocí šroubovice ve velkém žlábkku (leucinový zip, HTH, zink-finger ...)
- transkripční komplexy (enhanceosom ...)

Příště:

- Replikace a příklady interakcí ORC ...
- Histon, HMG-box
- β -sheet motivy
- enhanceosom ... a počátek transkripce

