

Строение нуклеиновых кислот – NS-3-1

Лекция 13

Белково-нуклеиновые взаимодействия. Принципы.

Основные типы. Протамины. Спираль-поворот-спираль.

Цинковый палец. Лейциновый замок-молния. Спираль-петля-спираль.

Строение нуклеогистона.

<http://honiglab.cpmc.columbia.edu/>

<http://www.rtc.riken.go.jp/jouhou/image/gallery.html>

<http://gibk26.bse.kyutech.ac.jp/jouhou/jouhoubank.html>

Белково-нуклеиновые взаимодействия

Принципы взаимодействия ДНК с глобулярными белками

1. **Солевые мостики** PO₄⁻ с основными (+) группами аминокислот
2. **Водородные связи** атомы НК – атомы аминокислот – множество возможностей
3. **Стопочные взаимодействия** ароматических боковых групп аминокислот с нуклеиновыми основаниями
4. **Ван дер ваальсовы и гидрофобные** взаимодействия

Протамины - сальмин, иридин, тиннин, клупин

Arg, Lys богатые небольшие белки (40 ост.), положительно заряженные кластеры из 4-6 положительно заряженных остатков.

Структура протаминов – 4 –последовательные альфа-спирали по 8-9 остатков:

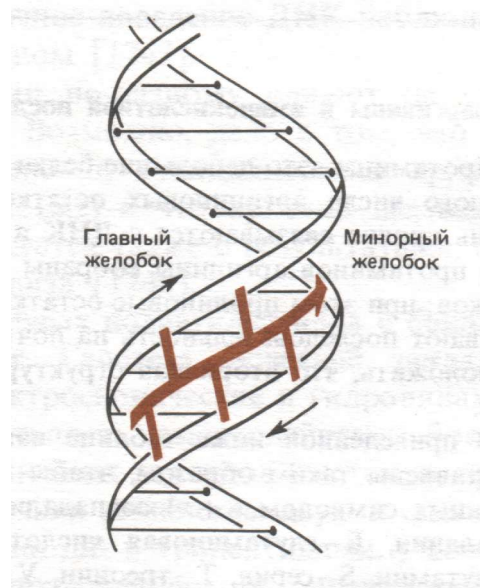
а-а-а-а-а-а-а-а-с-а-а-а-а-а-а-а-а-с-а-а-а-а-а-а-а-с-а-а-а-а-а-а-а-а-а

Альфа-спирали встраиваются в малую бороздку ДНК – arg+/lys+ взаимодействуют с PO₄⁻ группами

Рис. 13-1.

Взаимодействие альфа-спирали протамин с ДНК:

заряженные arg+/lys+ группы электростатически взаимодействуют с фосфатными группами – сильное связывание



НТН – motif : helix-turn-helix

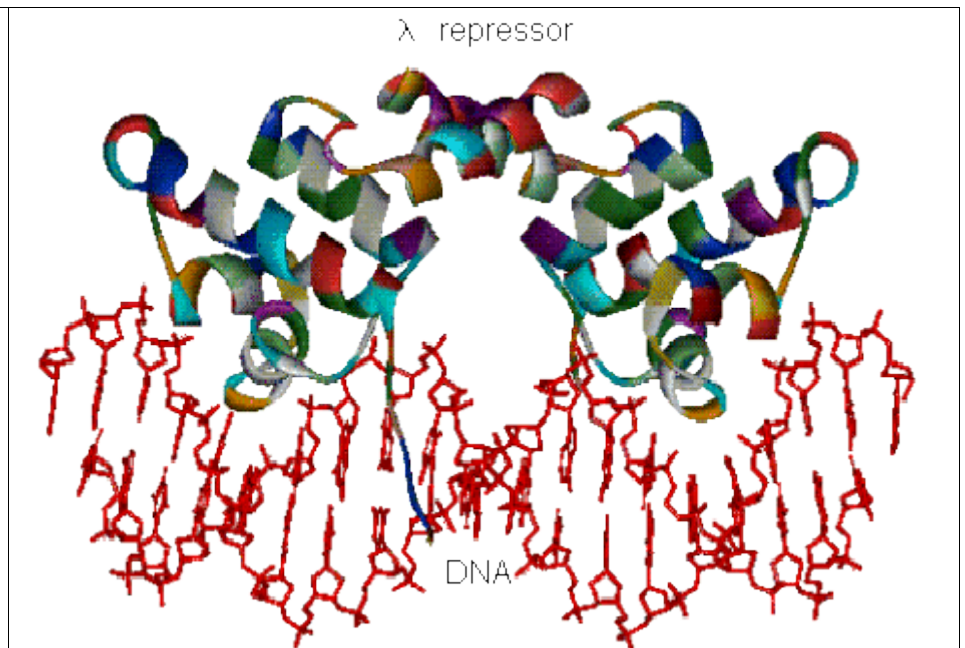
НТН – motif : helix-turn-helix – димер, альфа спираль взаимодействует с ДНК по **большой бороздке**, стабилизирован Н-связями и ван дер Ваальсовыми взаимодействиями. 34 Å = (виток ДНК) между альфа спиральями.

Слабо возмущает ДНК.

Repressor – DNA complexes

Рис.13-2.

λ-repressor – ДНК связывающий регуляторный белок - димер (pdb: 1LMB)



Helix-Turn-Helix мотив состоит из двух α спиралей и короткой растянутой цепи между ними. Более карбоксильная терминальная α-спираль встраивается в малую бороздку. Мотив найден в сотнях ДНК-связывающих белков: λ repressor, tryptophan repressor, catabolite activator protein (CAP), octamer transcription factor 1 (Oct-1) and heat shock factor (HSF),

Cro; helix-turn-helix motif

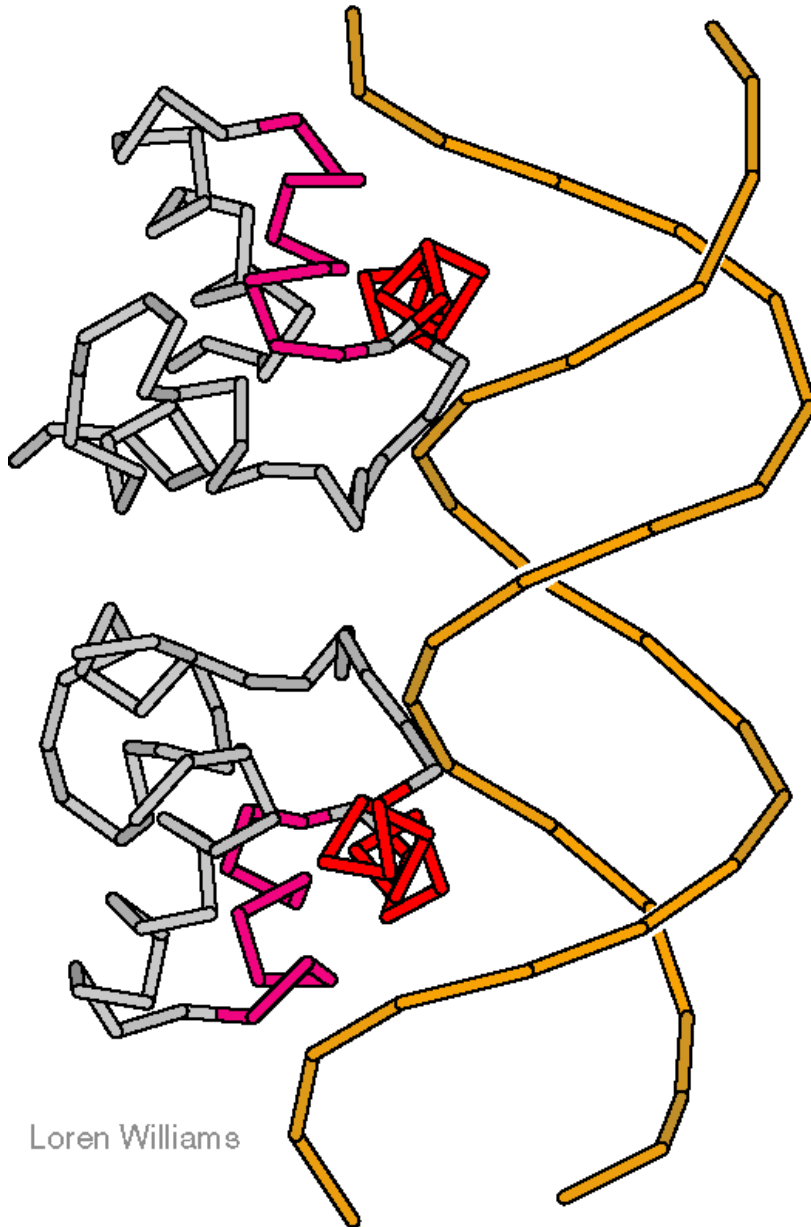


Рис. 13-3.

- Мотив состоит из трех альфа спиралей, которые взаимодействуют с ДНК:
 - Helix 3 – спираль узнавания участка связывания – красный;
 - Helix 2 – стабилизирующая спираль – малиновый;

- Helix 1 -- интерфейс к остальной части белка – серый.

Zinc finger family - содержится в белках факторах транскрипции

Zif268 - 1AAY.pdb

Zinc finger – DNA complex

• - **Zn²⁺ ion** –
координированный с 2-мя
CYS и HIS

Каждая спираль **zf**
специфически
взаимодействует с **тремя**
парами оснований GC,
взаимодействуя с ДНК по
большой бороздке
аминокислотами в
позициях 1,2,3,6
(нумерация от начала
альфа-спирали)

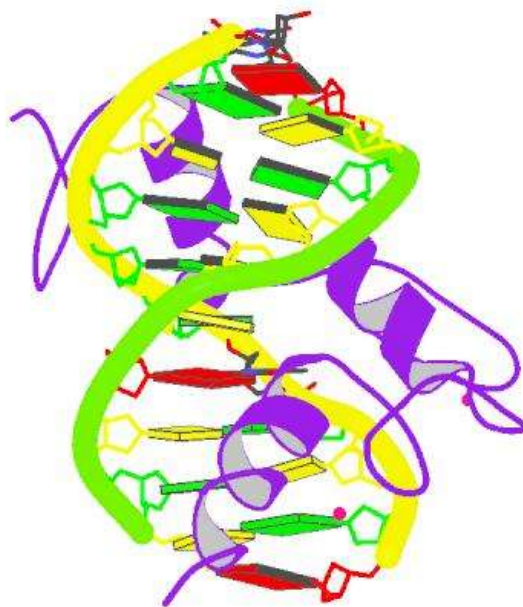


Рис. 13-4.

Незначительное возмущение структуры ДНК

Один белок может иметь несколько **zf** - последовательностей

ZF – motif:

Мотив состоит из 28 аминокислотных остатков, включая два консервативных Cys и два His

C-(X2)-C-(X12)-H-(X3)-H - X2 = вставка -X-X- из 2 аминокислот(любых)

zinc finger motif – необычно маленький самоорганизующийся домен в котором

Zn является важнейшей компонентой третичной: ион Zn^{+2} связывается консервативными Cys и His остатками.

Связывается с 5-тью парами оснований имеющих (несколько) GC

ZF – motif найден во всех факторах транскрипции и RNA, DNA полимеразах.

Эта универсальность связываться с RNA и DNA не присуща

helix-turn-helix мотиву

zinc finger motif - три типа

C₂H₂ zinc finger: характеризуется последовательностью CX₂₋₄C....HX₂₋₄H, C = cysteine, H = histidine, X = any amino acid. В 3Д структуре, два cysteine residues и два histidine взаимодействуют с zinc ion

C₄ zinc finger: последовательность: CX₂CX₁₃CX₂CX₁₄₋₁₅CX₅CX₉CX₂C. Первые четыре cysteine связывают zinc ion и последние четыре cysteine связывают другой zinc ion

C₆ zinc finger. последовательность: CX₂CX₆CX₅₋₆CX₂CX₆C. Gal4 из дрожжей содержит мотив в котором шесть cysteine взаимодействуют с двумя zinc ions

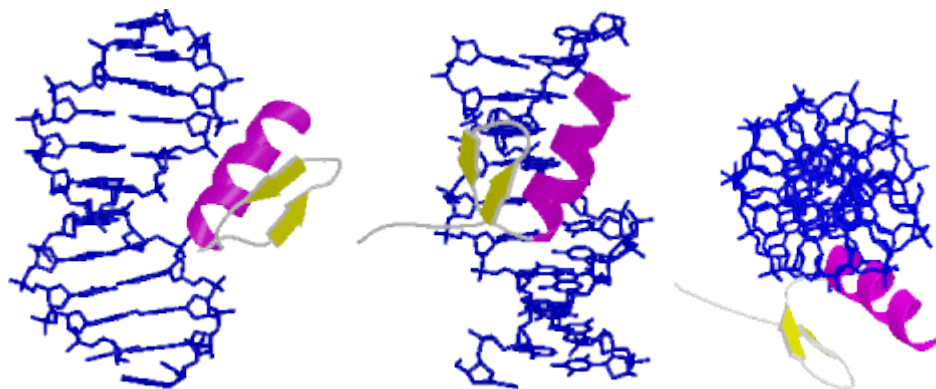


Рис.13-8.

ZF- ДНК связывающий мотив найден как часть регуляторных факторов транскрипции

http://www.biochem.ucl.ac.uk/bsm/prot_dna/family_descriptions/zincfinger_family/zincfinger_family.html

<http://www.web-books.com/MoBio/free/Ch4F2.htm>

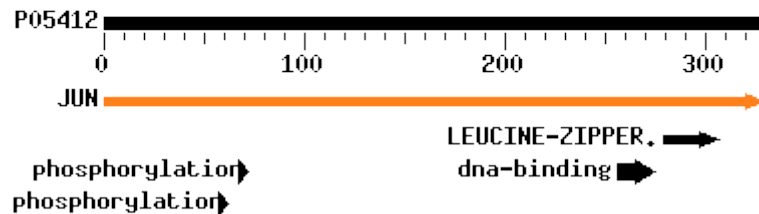
Leucine-zipper

Подобно многим другим факторам транскрипции, **leucine-zipper** содержащие Т-факторы связываются с ДНК как димер. **leucine-zipper**-сформирован 2-мя альфа спиральями, по одной из каждого мономера. Альфа спирали формируют суперспираль связываясь гидрофобными поверхностями из Leu остатков.

Примеры: AP-1, CREB, and Gcn4.

(a)

TRANSCRIPTION FACTOR AP-1 (PROTO-ONCOGENE C-JUN)



(b)

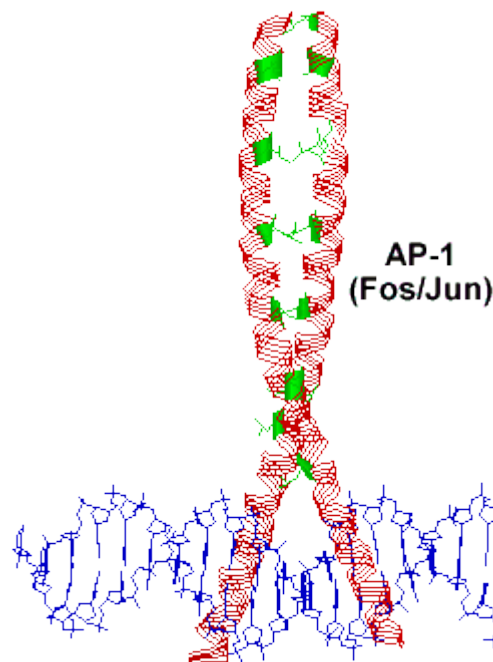


Рис.13-9.

(a) Доменная организация - transcription factor Jun. (b) Структура AP-1/DNA комплекса AP-1 димер сформированный Jun и его гомологом – белком Fos. Две альфа спирали взаимодействуют остатками ЛЕЙ на поверхности, образуя замок-молния - **leucine zipper motif**. PDB ID = 1FOS

Leucine Zipper – DNA : 1DGC.pdb

1 IVP**E**SSDP**AA** L**K**R**A**R**N**TE**AA** R**R**S**R**A**R**K**L**Q**R** M**K**Q**L**E**D**K**V**E**E** L**L**S**K**N**Y**H**L**E**N**
 H**H** H**H**H**H**H**H**H**H**H**H** H**H**H**H**H**H**H**H**H**H** H**H**H**H**H**H**H**H**H**H** H**H**H**H**H**H**H**H**H**H**
51 **E**V**A**R**L**K**K**L**V**G **E**R
 H**H**H**H**H**H**TT**S**T TT

ДНК : **TGGAGATGAC GTCATCTCC**

Alpha-helices

Взаимодействуют с ДНК
по большой бороздке

Белок содержит много
заряженных остатков

GLU (**E**)

ASN (**N**)

ARG (**R**)

LYS (**K**)

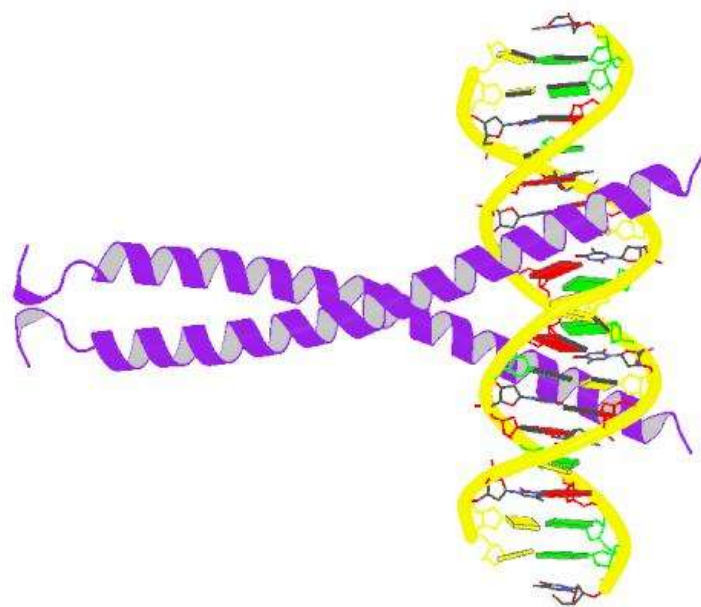


Рис. 13-10.

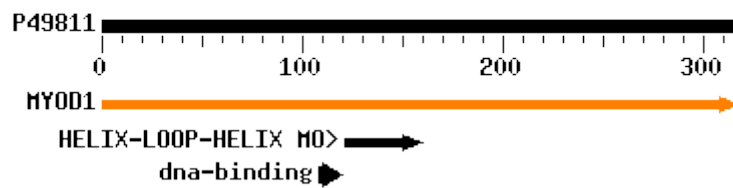
"Helix-Loop-Helix"

подобен по мотиву взаимодействия с ДНК – **leucine zipper**.

Пример: myoblast determination proteins (MyoD).

(a)

MYOBLAST DETERMINATION PROTEIN 1.



(b)

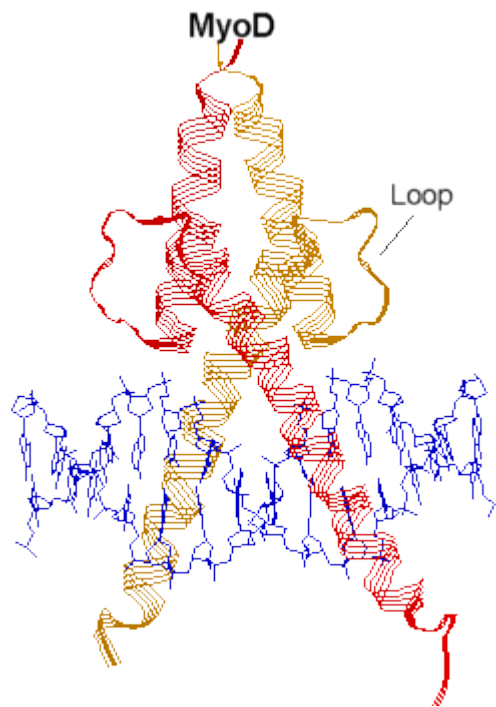


Рис.13-11 . The transcription factor MyoD. (a) Организация доменов. (b) Структура **-loop-helix** мотива. PDB ID = 1MDY. Alpha-helices взаимодействуют с ДНК по большой бороздке

Review Article:

Структура нуклеогистона

146 пар ДНК
накручены на комплекс из
четырёх гистоновых
белков
H2A, H2B, H3, H4
1.5 витка на
цилиндр 120 А диаметр
60 А высота

взаимодействие –
электростатическое PO₄-
ДНК
с заряженными
аминокислотами
гистоновых белков

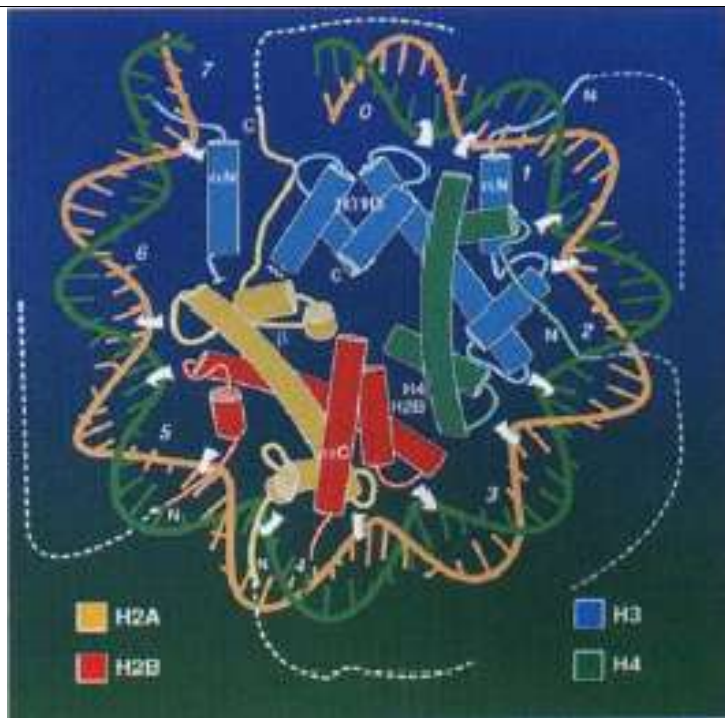


Рис. 13-12.

Нуклеосомы и упаковка ДНК в хроматине

Рис. Упаковка ДНК в хроматине

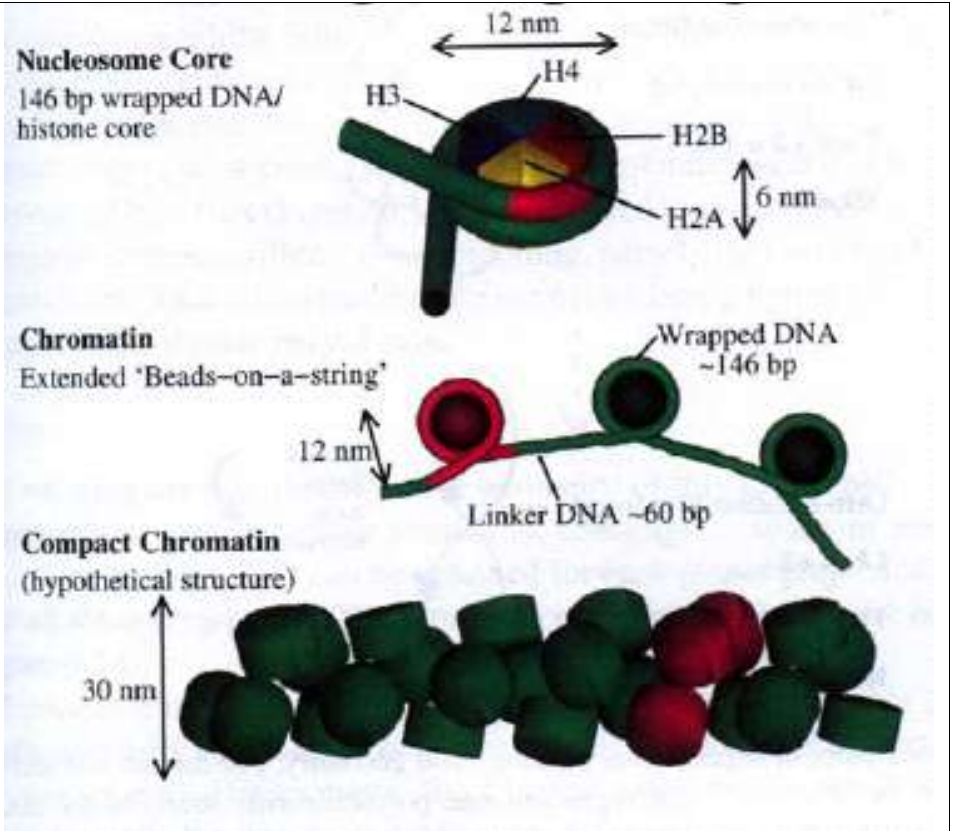


Рис.13-13.