

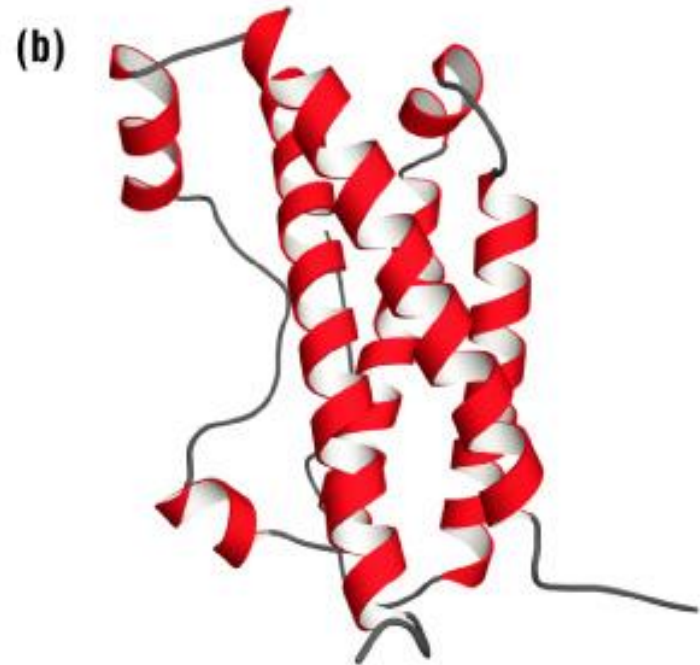
# Motywy pakowania struktur helikalnych

„ridges and grooves”



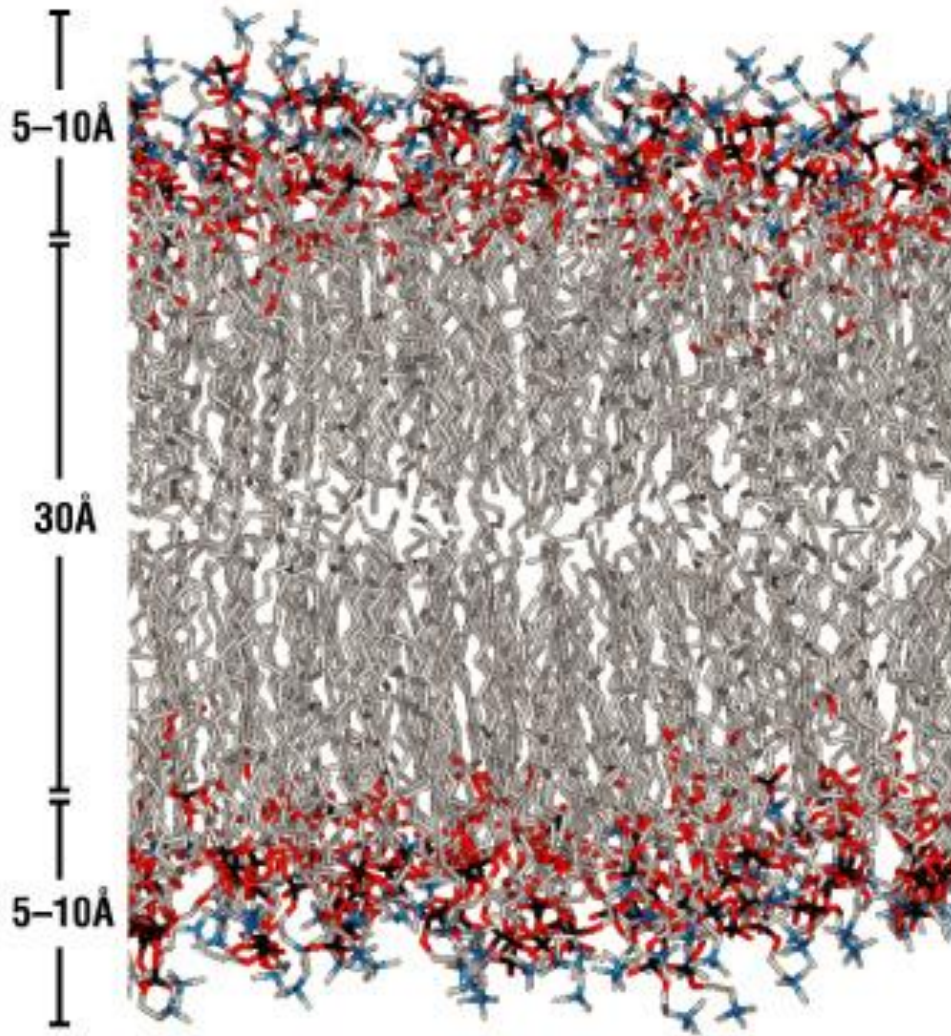
© 1999–2004 New Science Press

cytochrom b562



ludzki hormon wzrostu

# Symulowana struktura fragmentu dwuwarstwy lipidowej

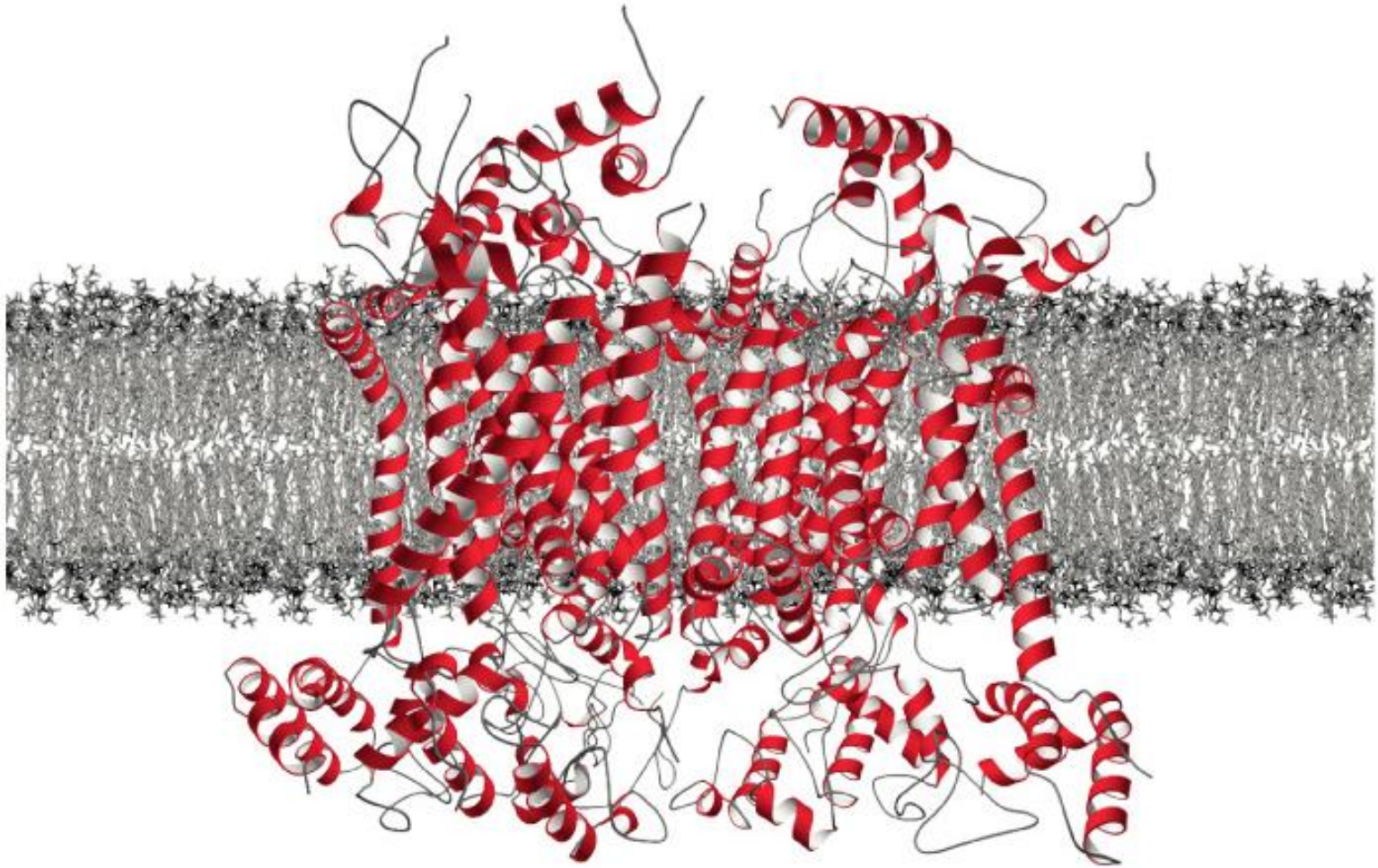


20 x 1,5 Å - helisa

8-9 x 3.5 Å - włókno beta

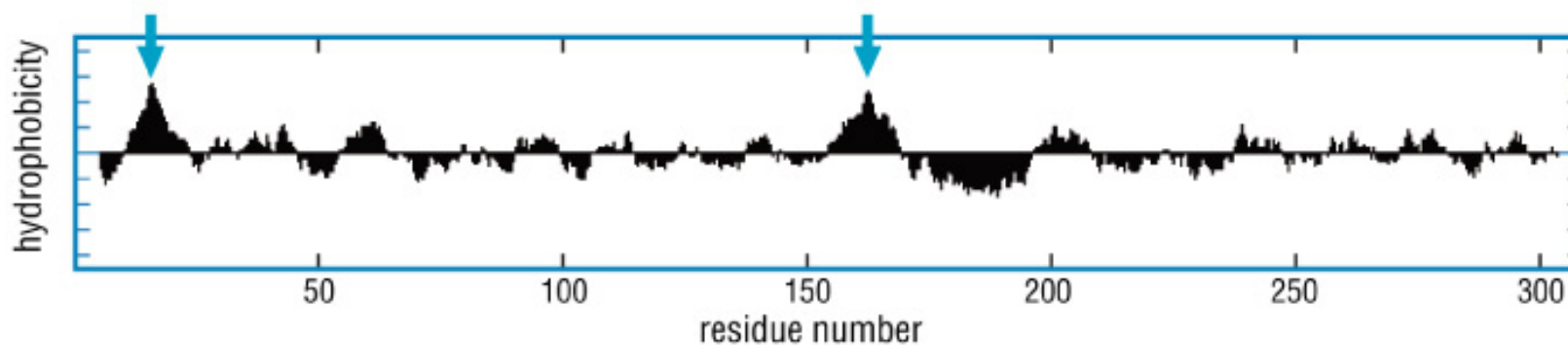
-otoczenie hydrofobowe powoduje, że wszystkie polarne grupy (w tym C=O i N-H łańcucha głównego) muszą zostać „zagrzebane” we wnętrzu białka – odwrotnie niż w środowisku wodnym

# Fragment kompleksu cytochromu bc1



elementy przezbłonowe najczęściej są helikalne, ze względu na możliwość lokalnego utworzenia wiązań wodorowych w obrębie łańcucha głównego

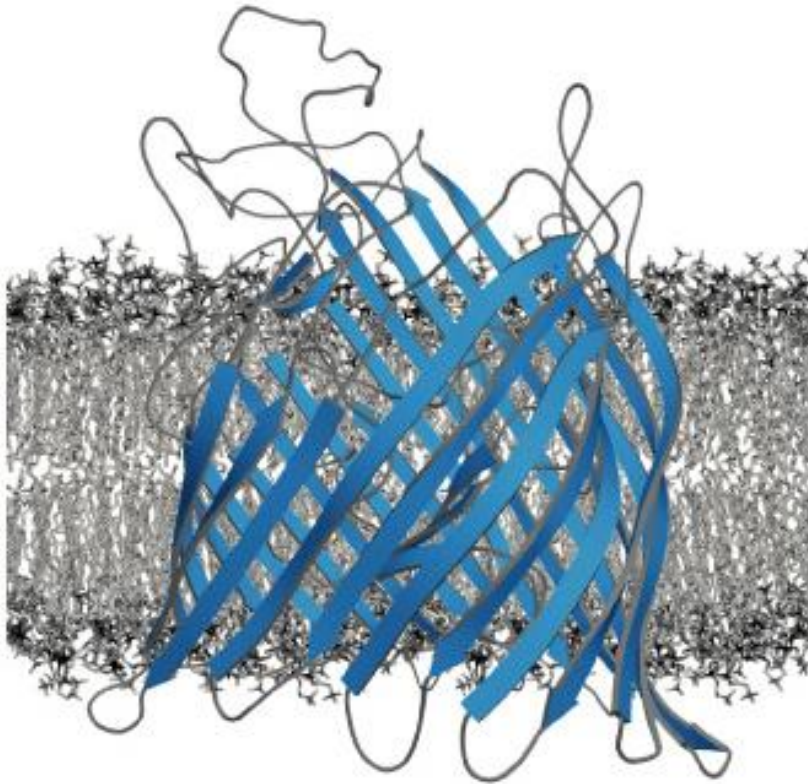
## Profil hydrofobowości białka DctB z *Rhizobium meliloti*





# Błonowe białka beta

## Struktura transportera FhuA



- włókno przezbłonowe = 8-9 reszt
- zwykle pod kątem => trudniejsze do przewidzenia
- zamknięte baryłki aby zaspokoić HB
- często tworzą kanały

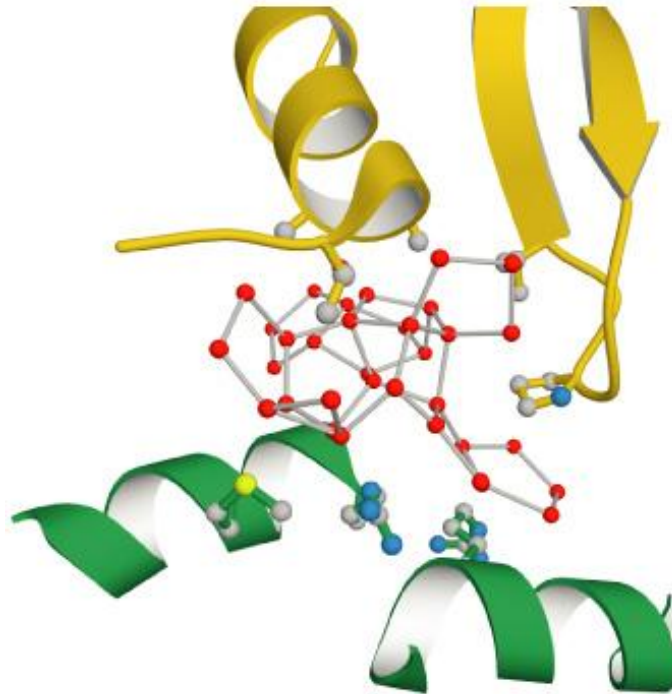
# Struktura bakteryjnego kanału potasowego



© 1999–2004 New Science Press

homotetramer

# Zorganizowane cząsteczki wody na eksponowanej powierzchni hydrofobowej rybonukleazy A



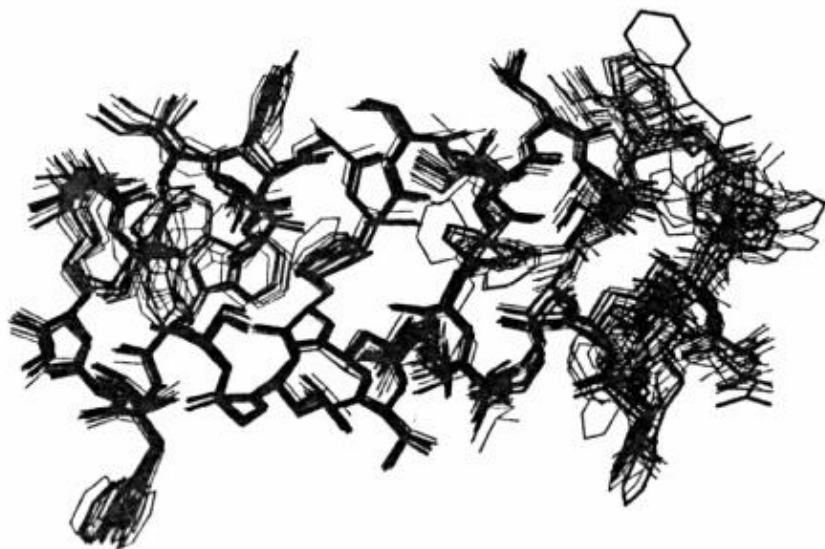
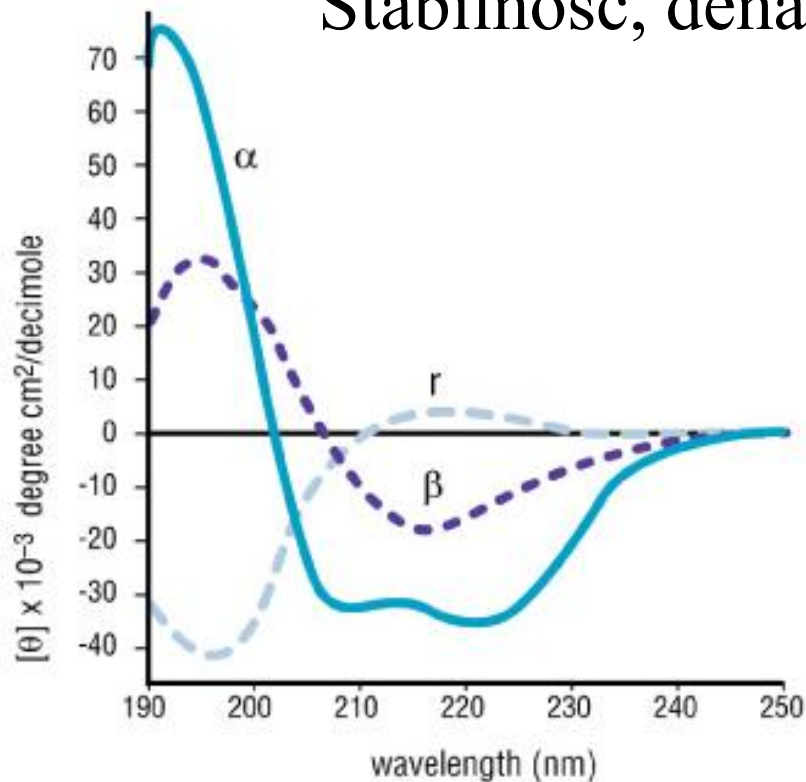
Pojedyncze słabe oddziaływanie uwalnia około 4-13 kJ/mol energii swobodnej

Zwinięte natywnie białko jest termodynamicznym kompromisem.

Stabilność można zdefiniować jako utratę energii swobodnej, będącą sumą efektów entalpowych i entropowych.

Dla większości białek różnica energii między stanem rozwiniętym a zwiniętym jest marginalna, około 21-42 kJ/mol.

# Stabilność, denaturacja, termofilność



-marginalna stabilność dopuszcza duży stopień swobody (niezbędny do wzajemnego dopasowania podczas oddziaływań z ligandami czy katalizy)

-stan zdenaturowany rozpoznajemy po utracie aktywności biologicznej/biochemicznej lub zmianie sygnału np. dichroizmu kołowego

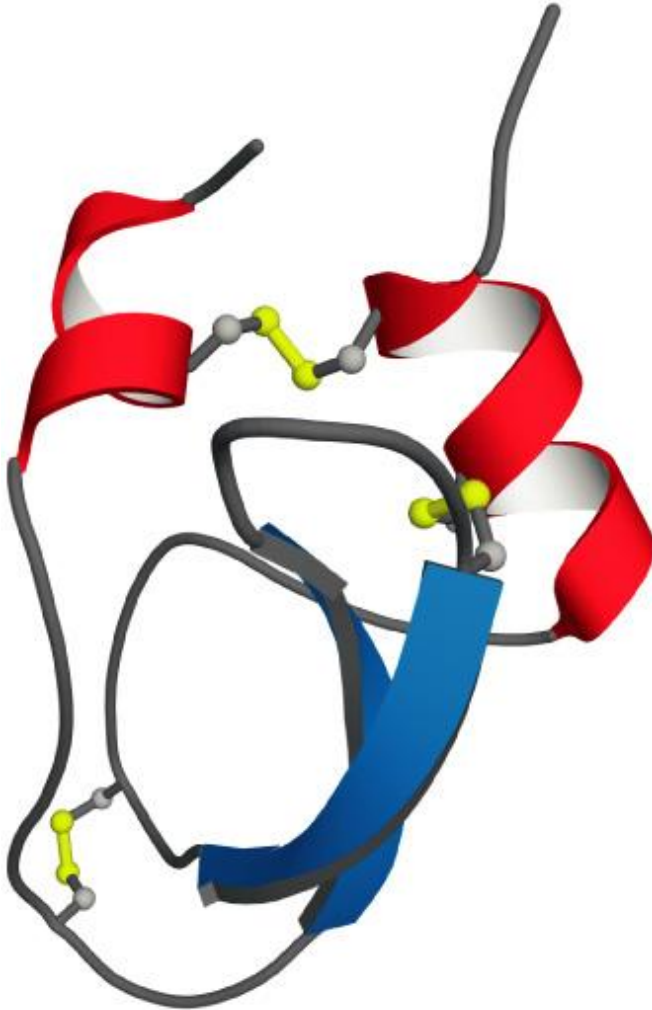
-denaturację można wymusić wysoką temperaturą oraz chemicznymi denaturantami (chlorowodorek guanidyny, mocznik, SDS), które współzawodniczą z polarnymi grupami białka o wiązania wodorowe

-stabilizację białek można uzyskać poprzez skracanie pętli, dodawanie mostków solnych itp.



# Struktura BPTI

## stabilizacja przez mostki S-S



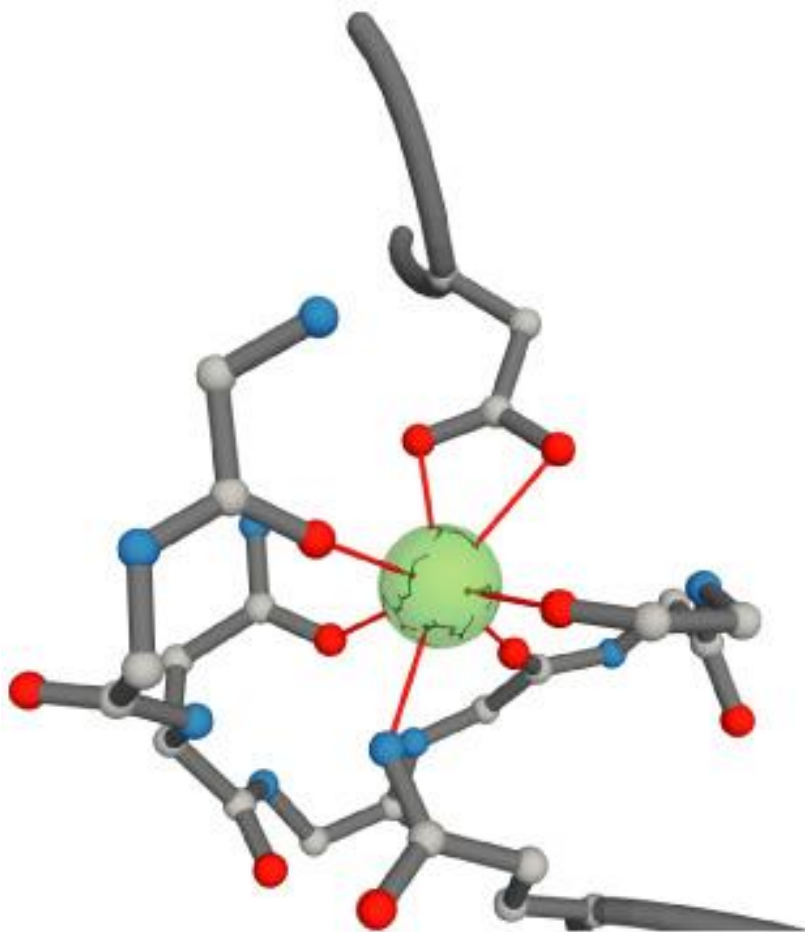
-struktura białka jest stabilizowana przede wszystkim przez oddziaływania niekowalencyjne

-w niektórych przypadkach istotną rolę mogą też pełnić oddziaływania kowalencyjne, np. tworzenie mostków disulfidowych

-dotyczy to głównie białek zewnątrzkomórkowych, ponieważ warunki panujące w komórce są silnie redukujące

# Fragment struktury subtylizyny

stabilizacja przez koordynację metalu ( $\text{Ca}^{2+}$ )



- $K_d$  wiązania metalu  
w zakresie od mM (bardzo  
słabe) do nM (bardzo  
mocne)

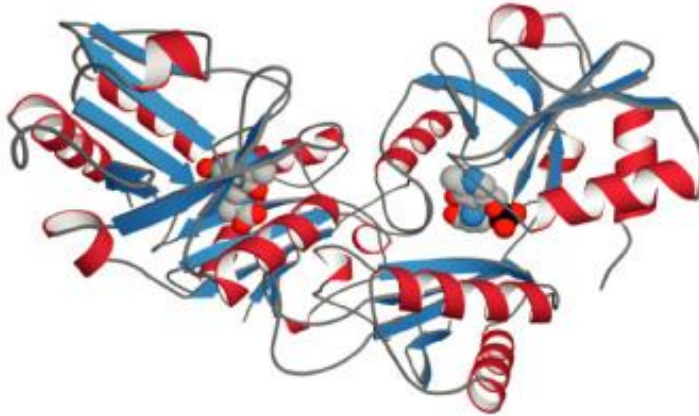
-w koordynacji mogą  
uczestniczyć cząsteczki  
wody

-w niektórych  
przypadkach, białka  
strukturyzują się  
wyłącznie w obecności  
jonów metalu, a ich  
usunięcie prowadzi  
do denaturacji

# Stabilizacja przez wiązanie kofaktora

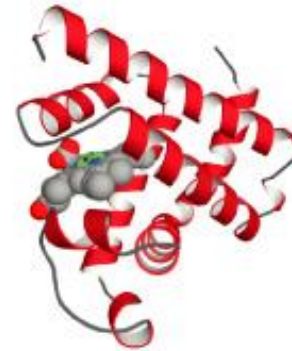
(a)

DaAT/pirydoksal



(b)

mioglobina/hem+żelazo

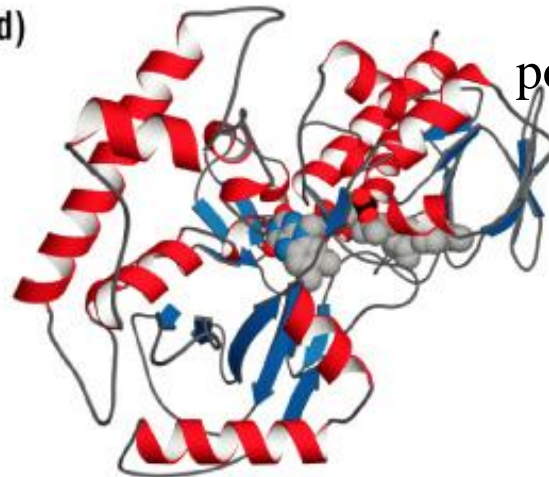


(c) cytochrom c/hem+żelazo



(d)

oksydaza  
poliaminowa/  
PQQ



# Modyfikacje potranslacyjne wpływające na stabilność białka

Most Common Post-translational Modifications	
Reversible	Irreversible
disulfide bridge	cofactor binding
cofactor binding	proteolysis
glycosylation	ubiquitination
phosphorylation	peptide tagging
acylation	lysine hydroxylation
ADP-ribosylation	methylation
carbamylation	
<i>N</i> -acetylation	

SUMOylation

S-nitrosylation



# Domeny strukturalne

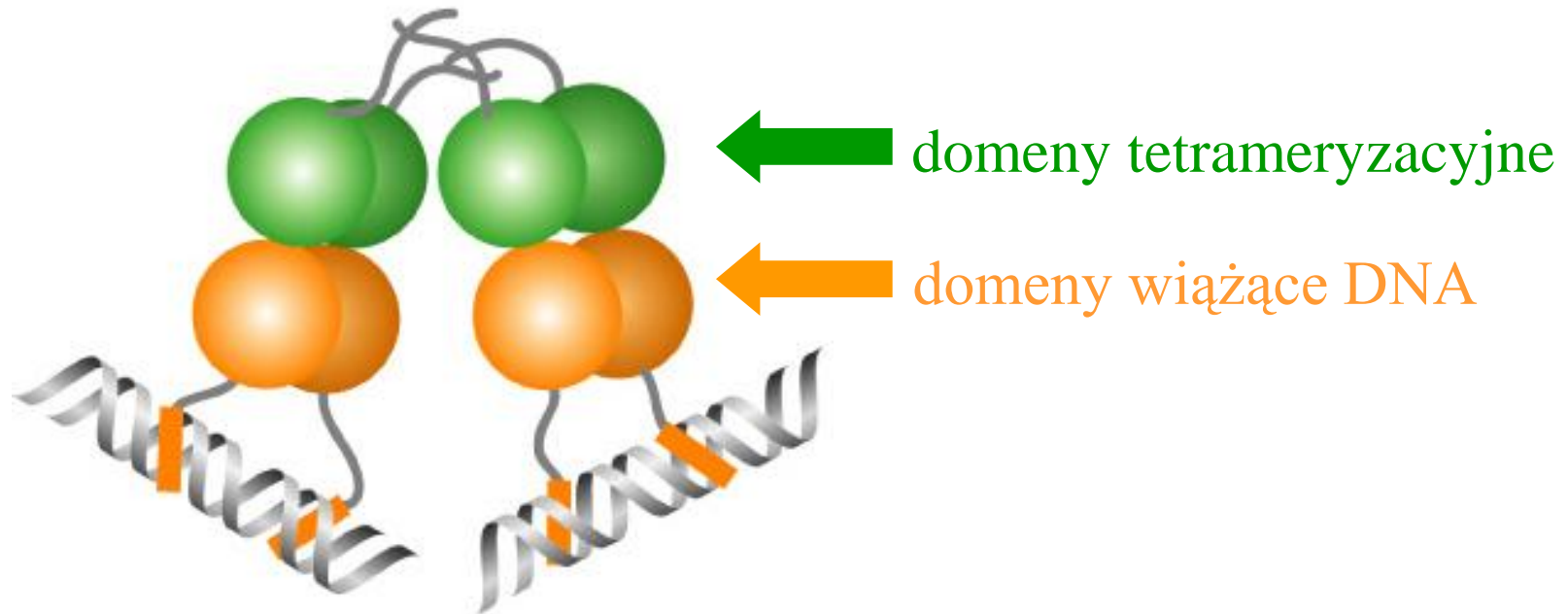


Diagram tetrameru Lac represora wiążącego się do DNA

- domena – zwarty obszar w strukturze białka, zwykle (ale nie zawsze) tworzony przez ciągłą sekwencję aa, często posiadający zdolność zwijania się i funkcjonowania w sposób niezależny od reszty białka
- domeny mają nie więcej niż 250 aa (49% w granicach 51-150aa)

# Domeny strukturalne



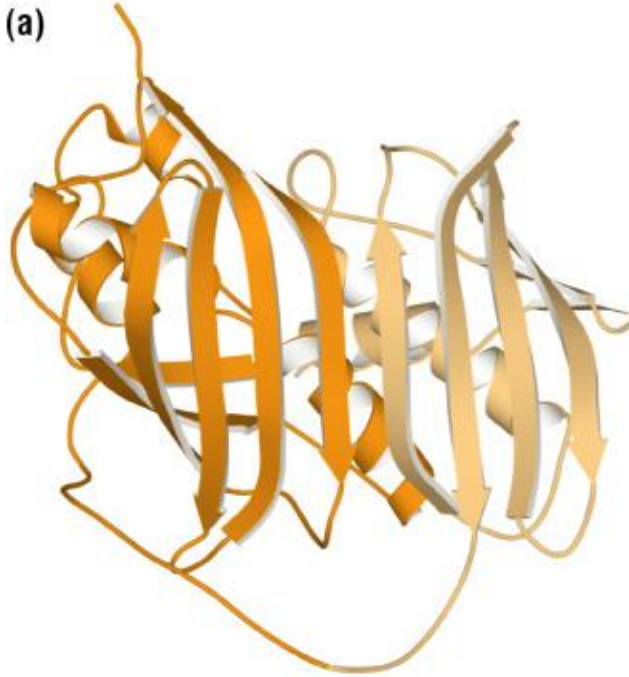
struktura racemazy alaniny

- nie wszystkie domeny budowane są przez ciągły odcinek sekwencji
- rdzenie hydrofobowe domen białkowych

# Domeny strukturalne

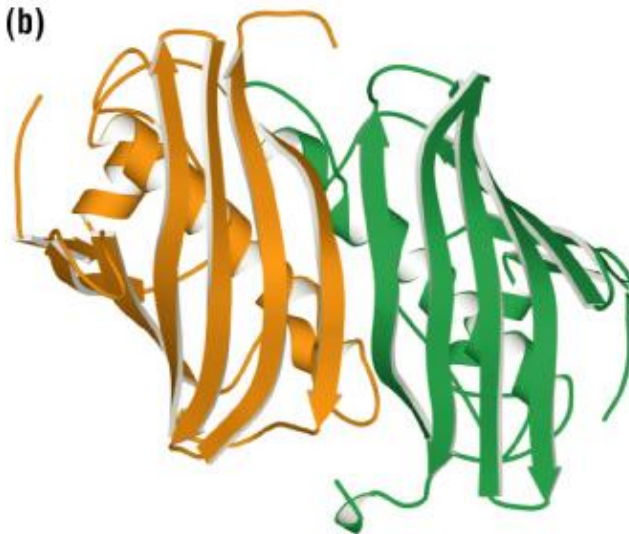
-białka wielodomenowe  
ewoluowały przez fuzję  
genów kodujących  
pojedyncze białka  
-im dawniej nastąpiła  
duplikacja, tym trudniej  
dostrzec podobieństwo  
(coraz więcej  
nagromadzonych mutacji)

(a)



monomer  
(tioesteraza)

(b)



homodimer  
(dehidraza  
tioestrowa)

# Struktura gamma-krystaliny z soczewki oka



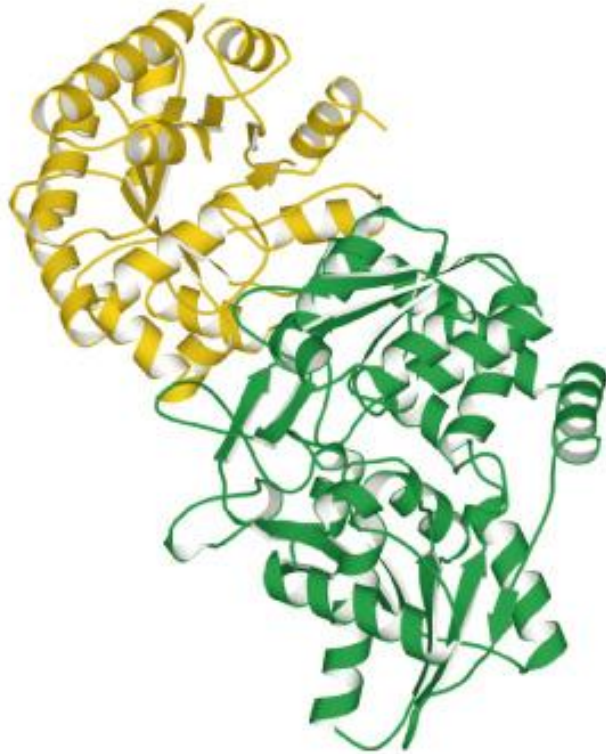
© 1999–2004 New Science Press

podwójna duplikacja  
w obrębie tej samej domeny



# Struktury syntazy Trp i dehydratazy galaktonianu

(a)



© 1999–2004 New Science Press

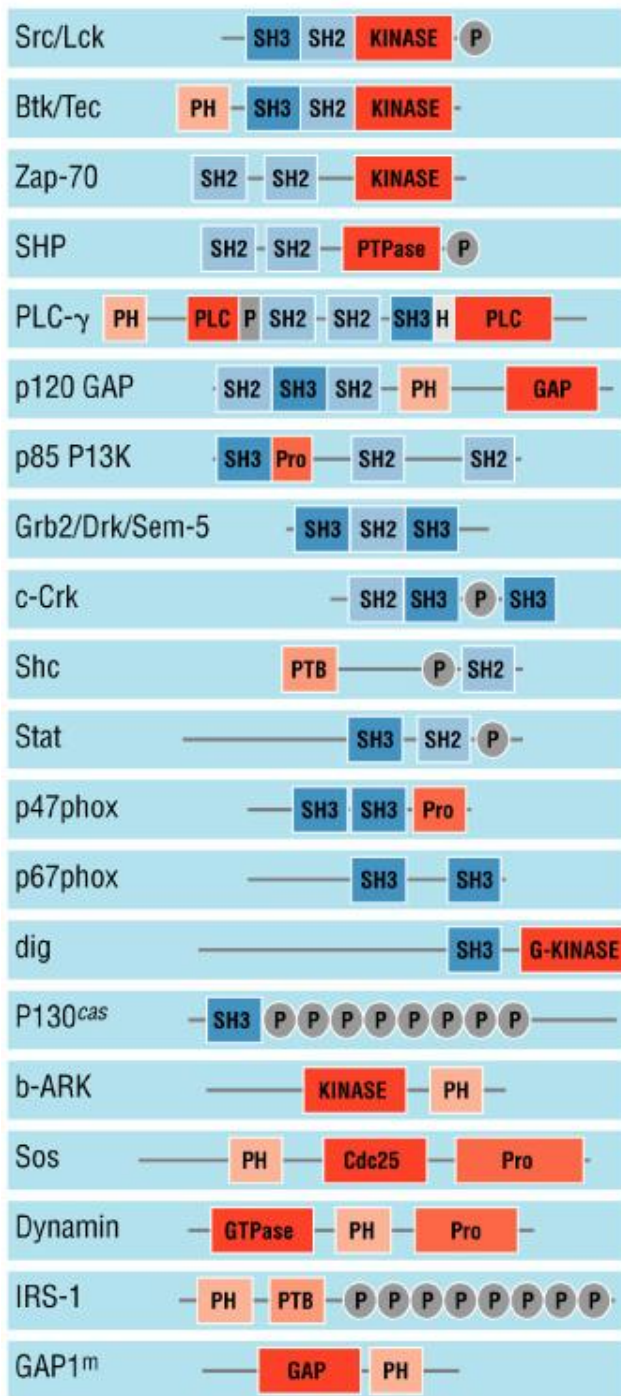
(b)



Podobna alfa/beta baryłka (żółta) mimo całkowitego braku pokrewieństwa oraz podobieństwa sekwencji czy funkcji obu białek

-ograniczona liczba sposobów zwijania

-*domain fold* – topograficzny układ elementów struktury drugorzędowej, charakterystyczny dla danej domeny

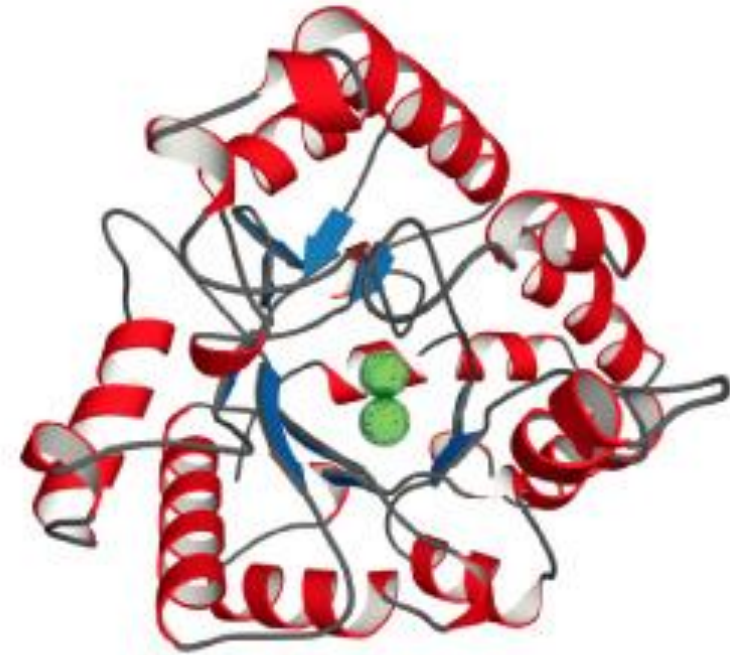
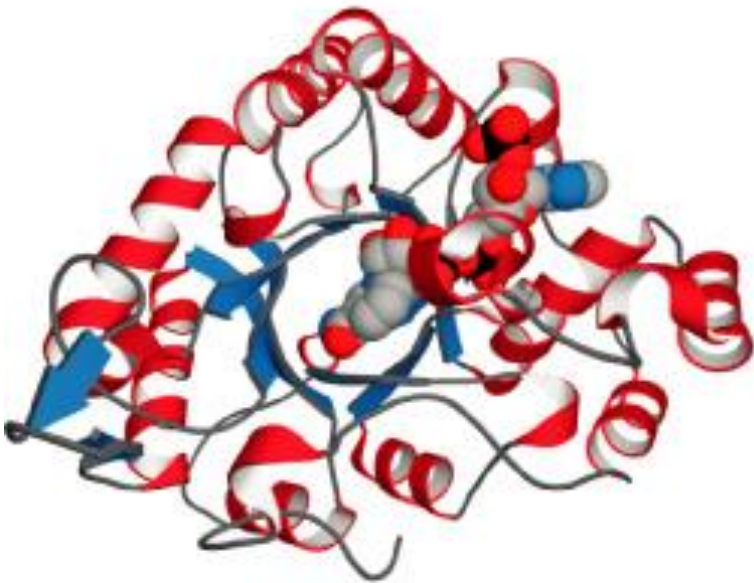


## Diagram aranżacji domen w białkach zaangażowanych w sygnalizację komórkową

-funkcjonowanie poszczególnych modułów może (ale nie musi) zależeć od ich kolejności w łańcuchu polipeptydowym => możliwe zamienianie i dokładanie domen

-wyodrębniamy rodziny białek w zależności od architektury domenowej

## Struktura reduktazy aldozy (redukcja, NADPH) i fosfotriesterazy (hydroliza, jon metalu)

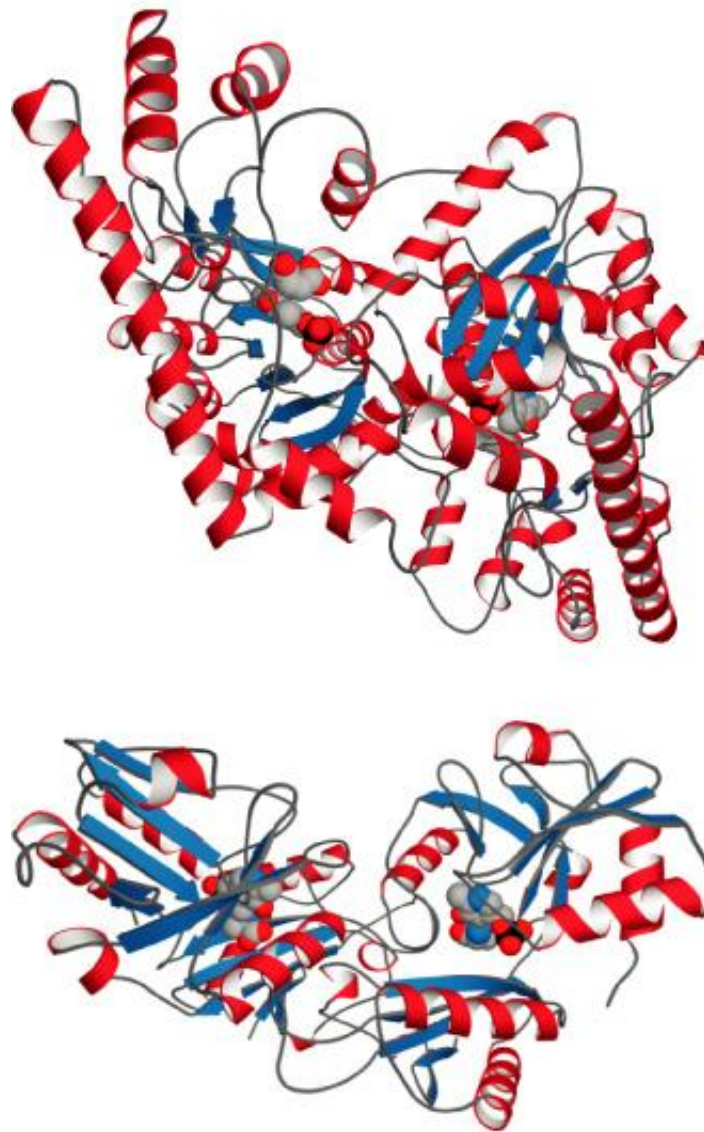


© 1999–2004 New Science Press

ten sam sposób zwinięcia – zupełnie inna funkcja i mechanizm katalizy

# Struktura aminotransferaz

-katalizują tą samą reakcję  
-brak podobieństwa  
sekwencji i struktury  
przestrzennej,  
z wyjątkiem bardzo  
podobnych miejsc  
aktywnych





# Motywy

## Motyw palca cynkowego

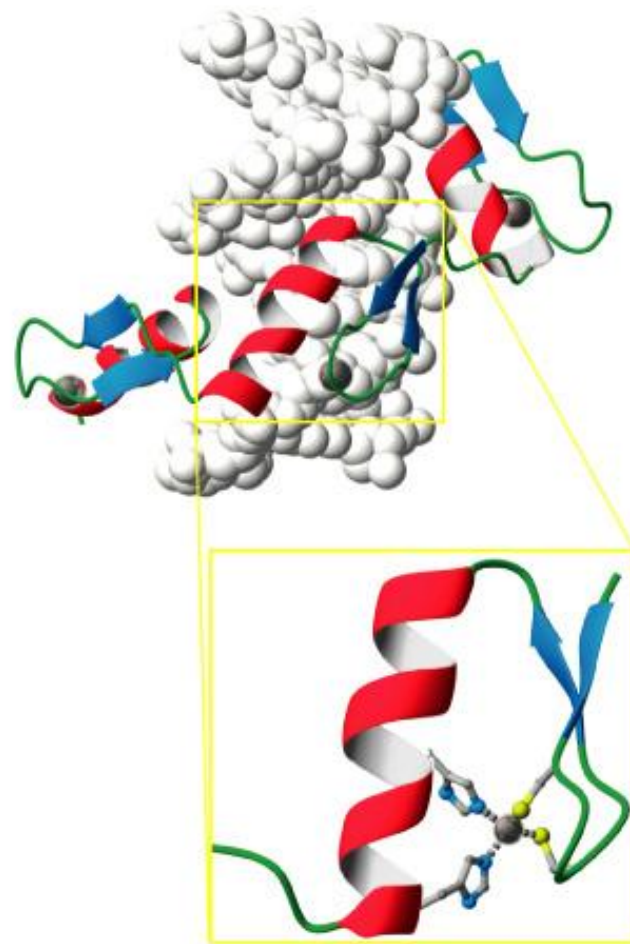
**Motyw sekwencyjny** – sekwencja aa charakterystyczna dla danej funkcji

Przykład: motyw palca cynkowego

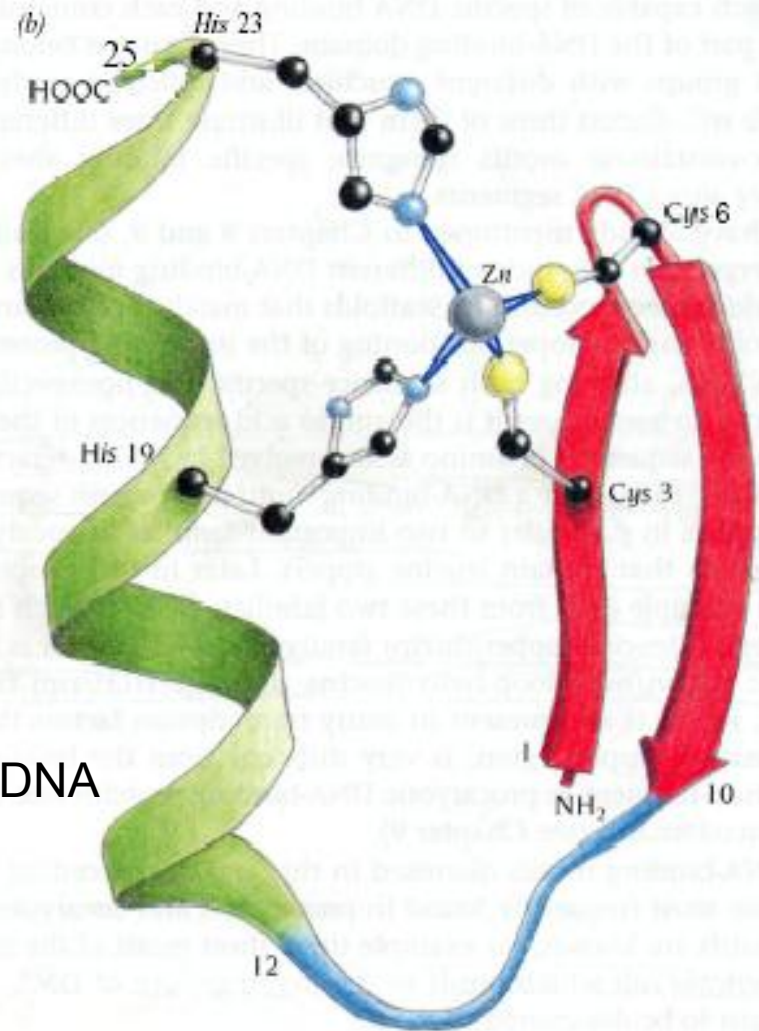
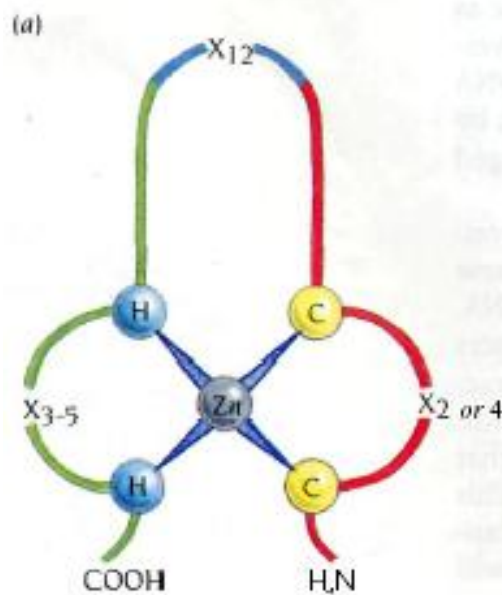
**CXX(XX)CX<sub>12</sub>HXXXH**



reszty hydrofobowe



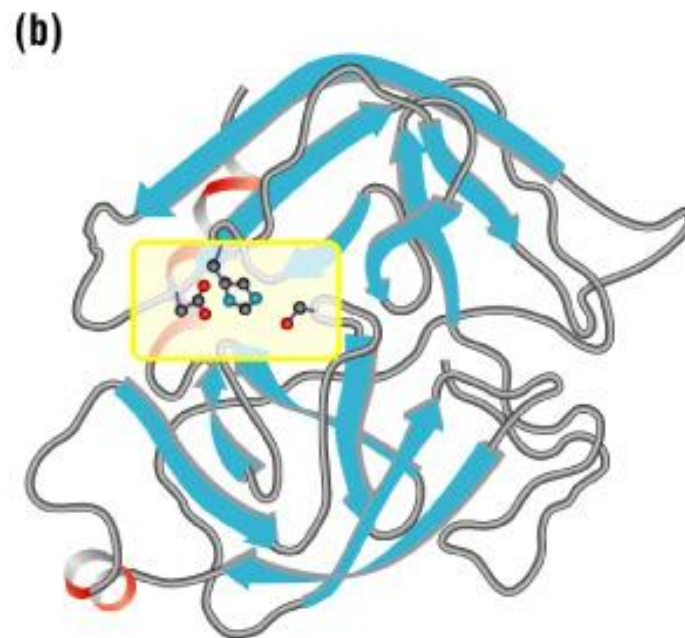
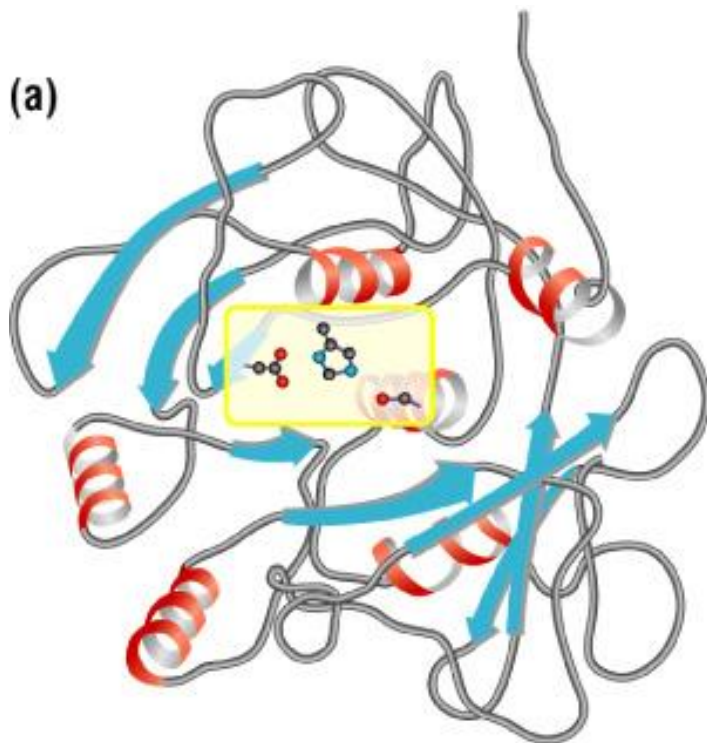
# Motywy



- ponad 1000 czynników transkrypcyjnych zawiera Zn jako składnik domen wiążących DNA
- palec cynkowy zawiera ~30 aa
- białka wiążące DNA zawierają od 1 do 60 motywów palca cynkowego
- reszty 1-10 antyrównoległa spinka,
- reszty 12-24 helisa  $3_{10}$
- rozpoznanie motywów sekwencyjnych kluczem do poznania funkcji nowych białek

# Motyw sekwencyjny/funkcjonalny

Triada katalityczna



© 1999–2004 New Science Press

Subtylizyna

Asp32, His64, Ser221

Chymotrypsyna

Asp102, His57, Ser195

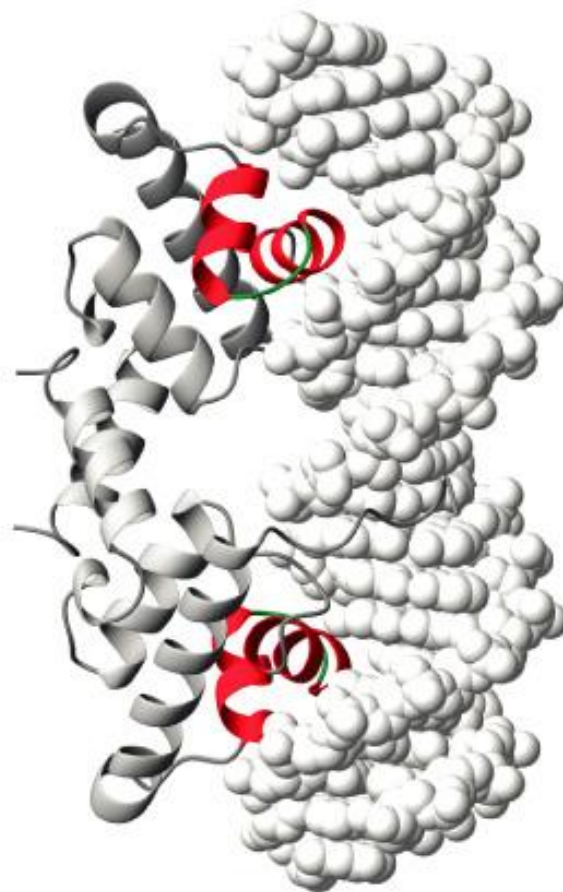
Różna sekwencja (odległości, kolejność) i struktura,  
ale podobna aranżacja Asp, Ser i His

# Motywy

## Helisa-skręt-helisa

**Motyw strukturalny** – zespół elementów struktury drugorzędowej będący częścią niezależnie zwiniętej domeny lub mający pewne znaczenie funkcjonalne (co wraz z motywem sekwencyjnym tworzy motyw funkcjonalny)

**Przykład:** motyw helisa-skręt-helisa

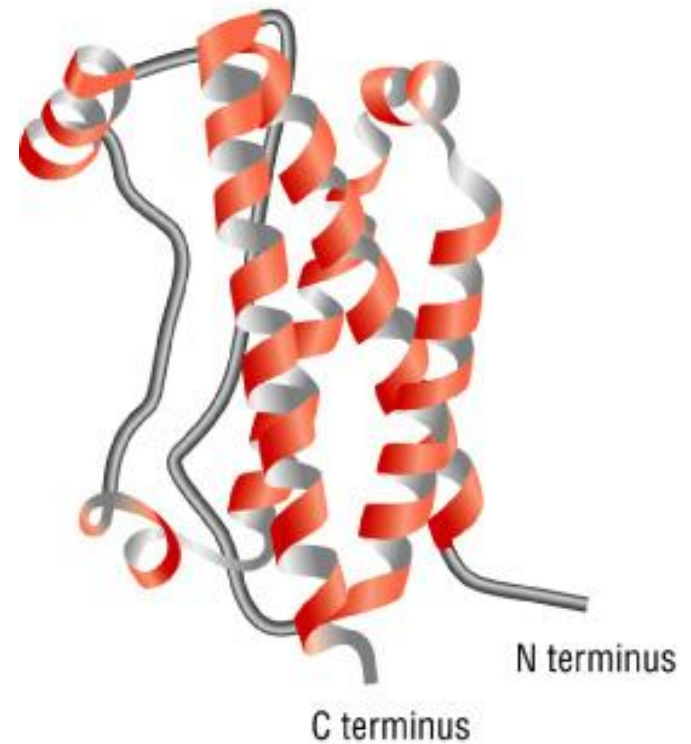




# Motywy

## Pęczek czterech helis hGH

Przykład: Pęczek czterech helis



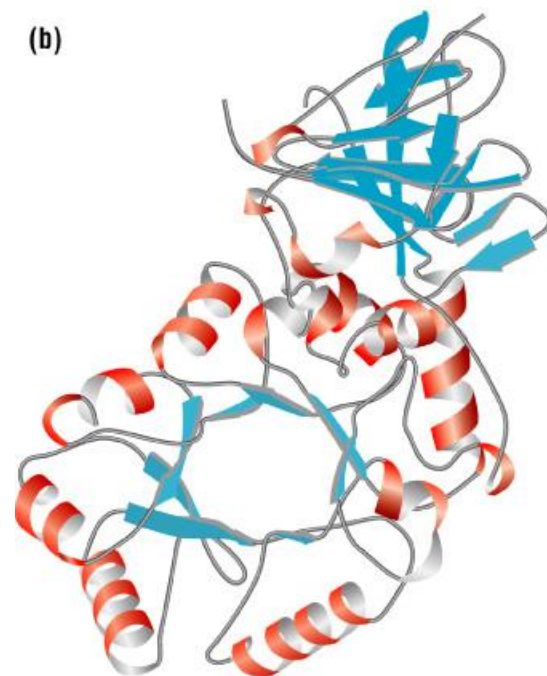
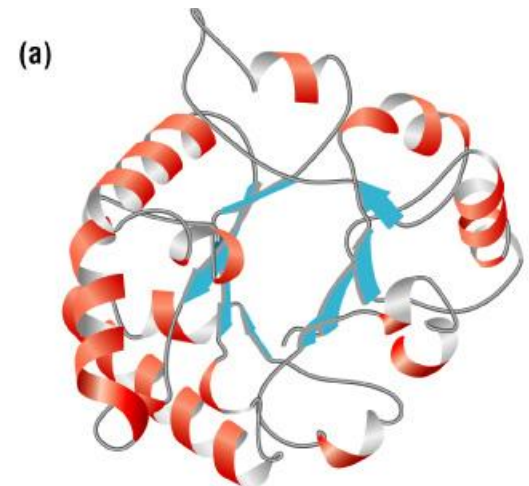
# Motywy

Identyfikacja motywów strukturalnych na podstawie sekwencji jest trudna:

- różne sekwencje → zbliżona struktura
- nieliniowość sekwencyjna motywu strukturalnego

Przykład: baryłka TIM  
8-krotnie powtórzony  
motyw włókno beta-helisa

baryłka typu TIM  
(TIM-barrel)



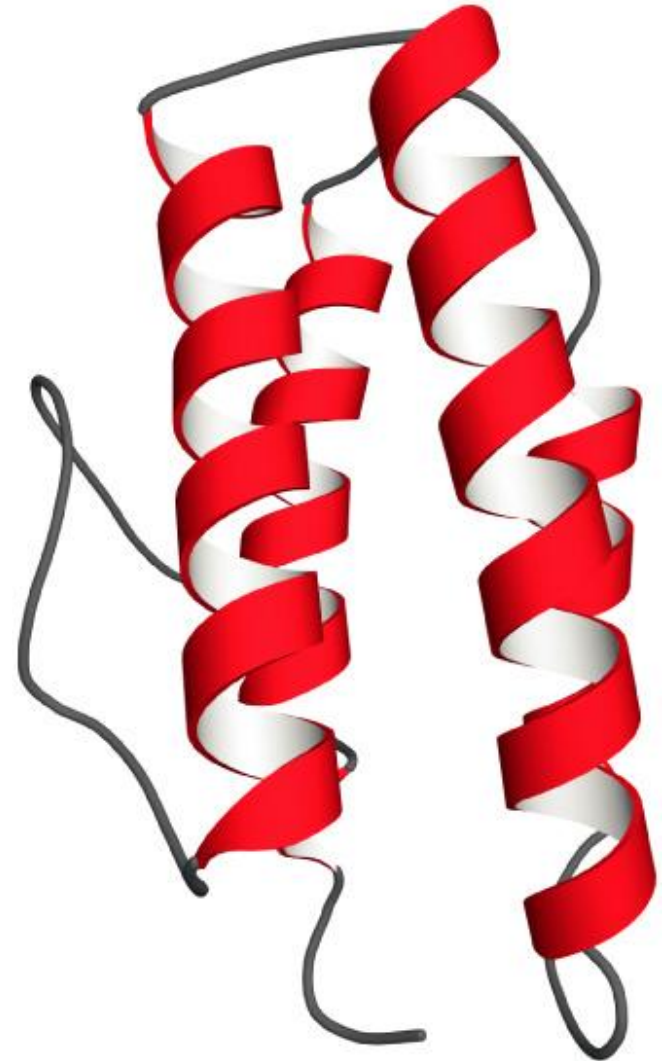
## Podział ze względu na obecność struktur drugorzędowych (pięć ogólnych klas)

- domeny alfa
- domeny beta
- domeny alfa / beta
- domeny alfa + beta
- domeny powiązane

## Pęczek czterech helis

(four-helix bundle)

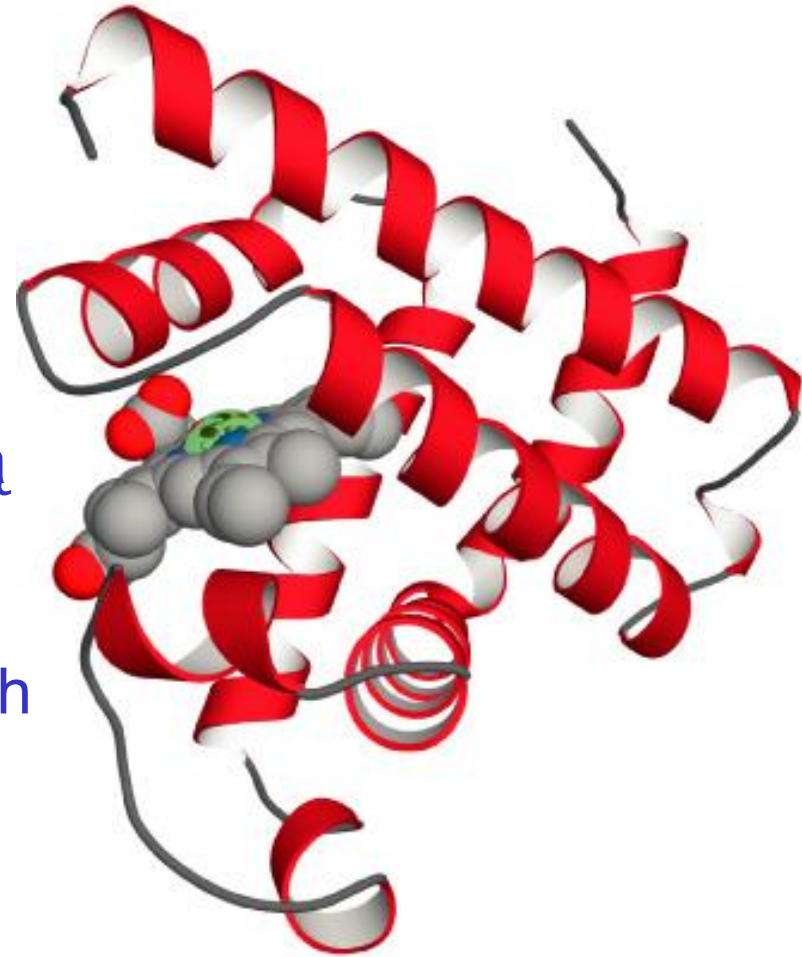
- cztery antyrównoległe helisy alfa
- każda ustawiona pod kątem około  $-20^\circ \rightarrow$  cały motyw jest lewoskrętny
- występuje w białkach o rozmaitych funkcjach: transport tlenu, wiązanie kwasów nukleinowych, transport elektronu



### Globinowy typ zwinięcia

(globin fold)

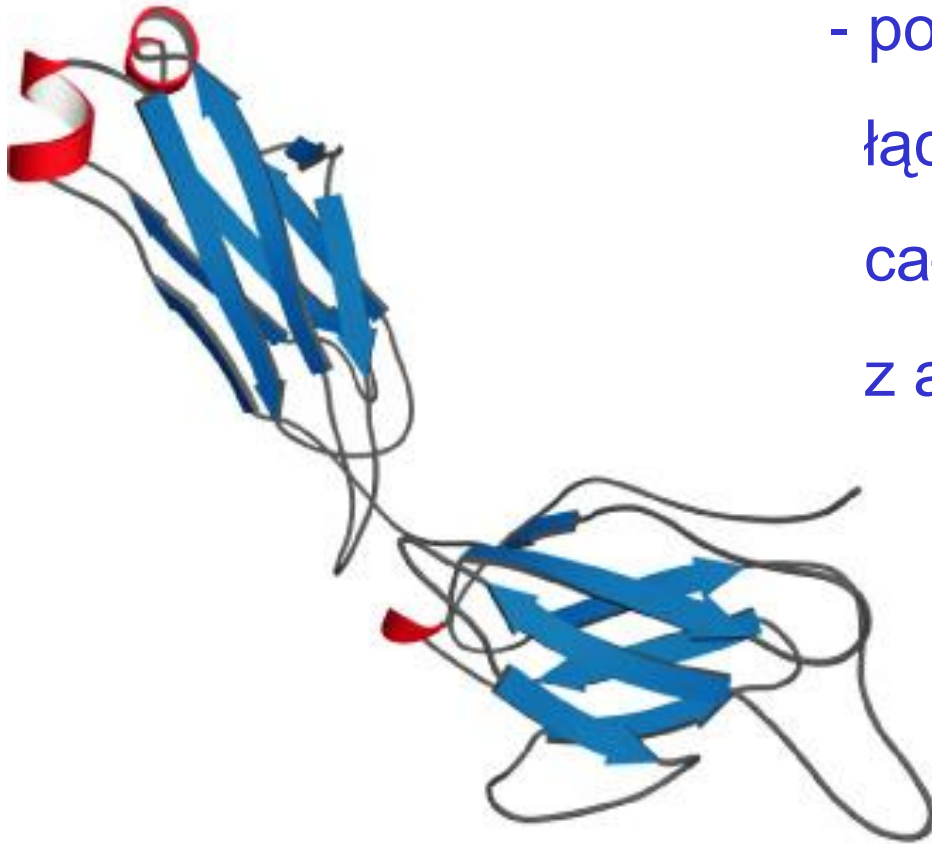
- około ośmiu helis alfa ułożonych pod kątem  $+90^\circ$  i  $+50^\circ$  stopni
- takie ułożenie tworzy hydrofobową kieszeń wewnątrz domeny zdolną do wiązania dużych hydrofobowych grup organicznych lub organo-metalicznych
- występuje m.in. w różnych cytochromach





# Domeny beta

Domena  
immunoglobulinowa



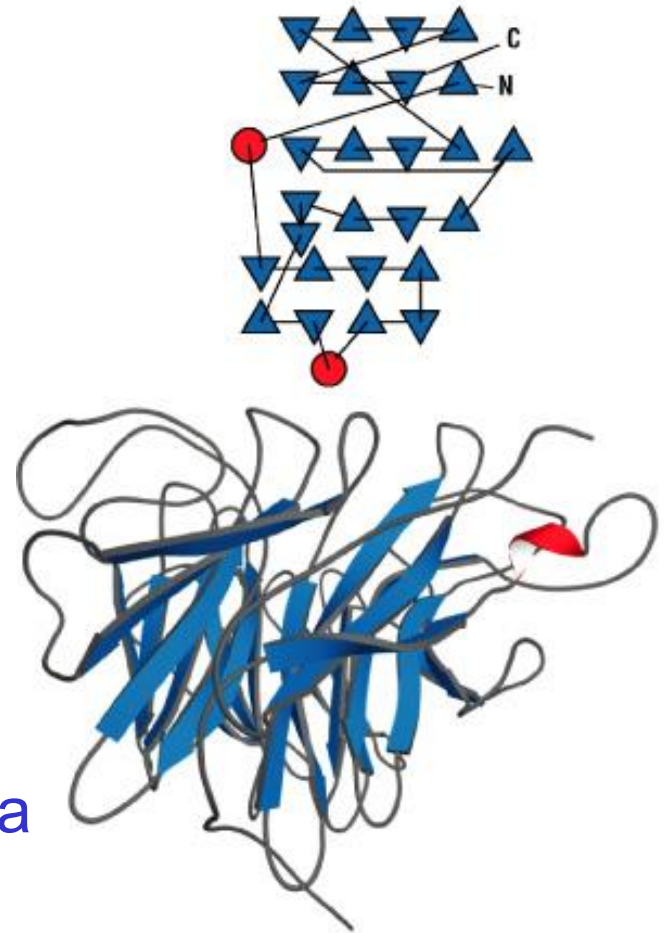
- domeny zawierające tylko włókna beta, skręty i nieregularne pętle zwane są domenami beta
- ponieważ nie zawierają helis łączących włókna, domeny całkowicie beta składają się jedynie z antyrównoległych struktur beta

(np. immunoglobuliny, SOD)

# Domeny beta

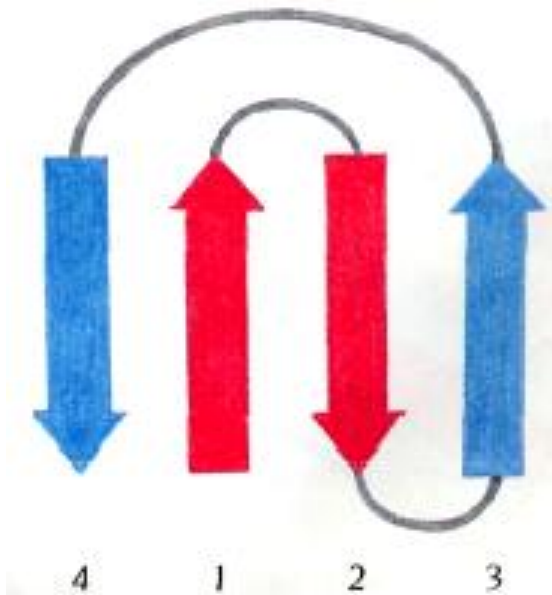
domena beta-śmigła neuraminidazy  
(beta-propeller)

- motyw strukturalny góra i dół  
(up-and-down structural motif)
- w neuraminidazie z wirusa grypy występuje powtarzający się motyw czterech antyrównoległych włókien beta tworzący łopatkę śmigła beta



# Domeny beta

- motyw klucza greckiego – cztery włókna beta: pierwsze trzy włókna występują kolejno obok siebie a czwarte, dzięki długiej pętli, obok włókna pierwszego

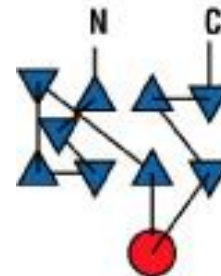


## Pre-albumina

(baryłka z motywem klucza greckiego)

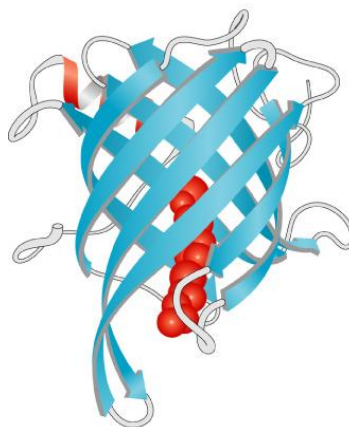
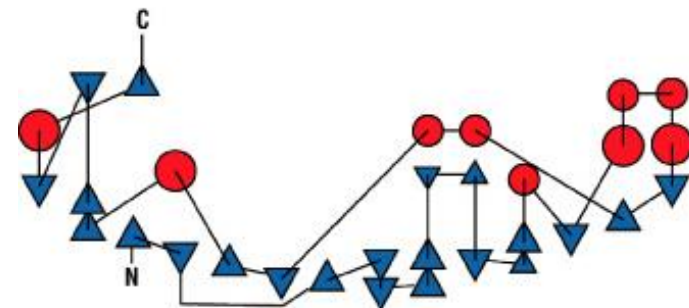
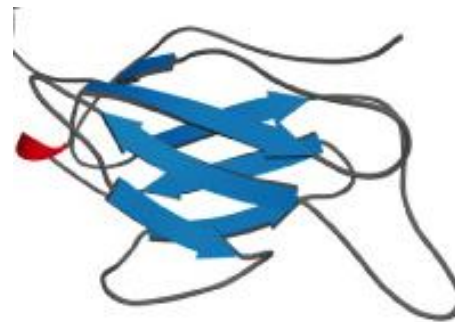


Greek key

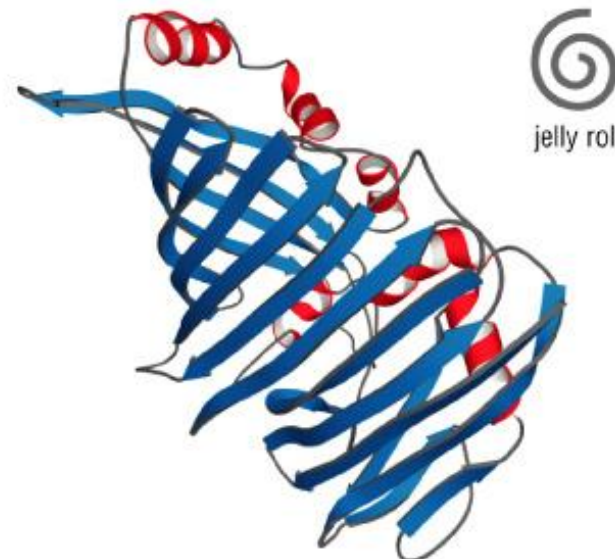


# Domeny beta

- amfipatyczność kartek beta sprawia, że chętnie tworzą one struktury baryłki i kanapki
- **kanapka beta** – dwie kartki beta pakują się razem a końcowe włókna każdej z kartek tworzą HB z łańcuchami bocznymi lub z wodą
- **baryłka beta** – pojedyncza karta beta tworzy zamknięty, cylinder, w którym wszystkie włókna są ze sobą związane przez HB



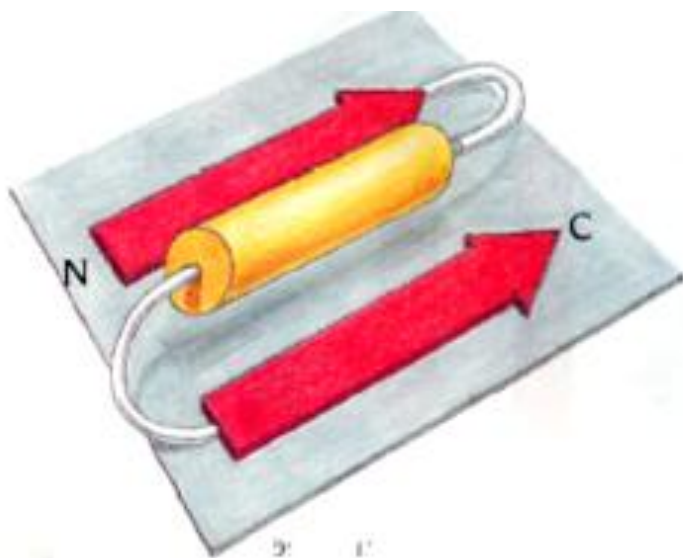
(baryłka z topologią góra-dół, retinol binding protein)



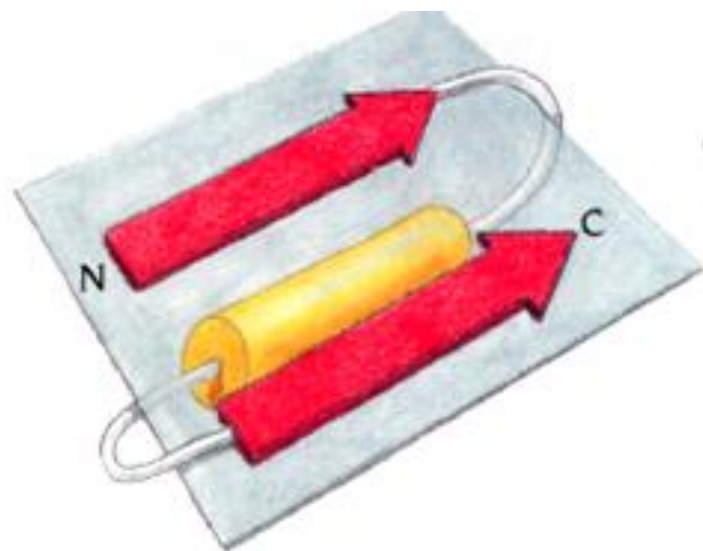
bakteriochlorofil A  
(kanapka z topologią góra-dół)

# Domeny alfa/beta

Rodzaje połączeń równoległych włókien beta



95%



5%



# Domeny alfa/beta

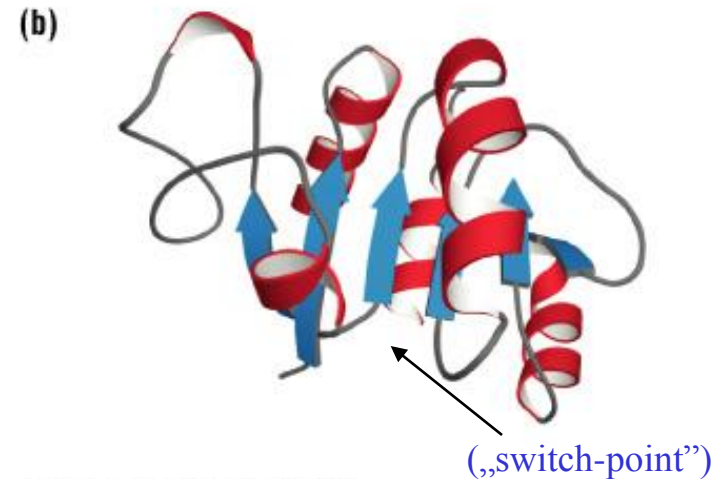
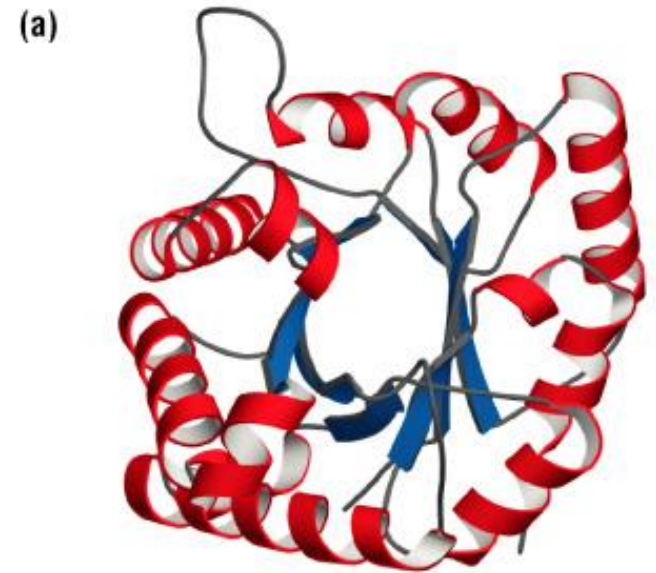
(a) TIM (izomeraza triozofosforanowa)  
(b) dehydrogenaza Asp

- wśród struktur alfa/beta dominują

-- baryłka alfa/beta (baryłka TIM) –  
czterokrotnie powtórzony motyw

beta-alfa-beta-alfa (występuje w 10%  
enzymów, w sekwencji obecność niepolarnego  
włókna beta a za nim amfipatycznej helisy,  
powtórzona osiem razy to prawie na pewno  
baryłka TIM).

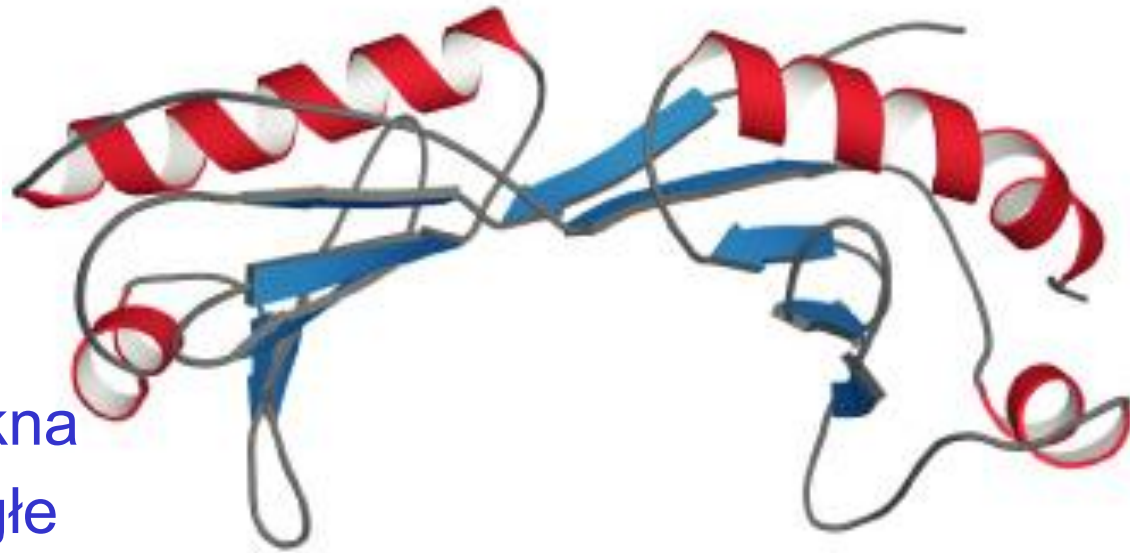
-- skręt alfa/beta – tworzy go otwarta  
kartka beta wygięta na kształt  
siodła; przebieg łańcucha lokuje  
helisy po obu stronach; 2 połówki



# Domeny alfa+beta

- w tej grupie brak zasad rządzących organizacją elementów strukturalnych
- kartka beta często eksponowana do rozpuszczalnika, stąd włókna beta głównie antyrównoległe (lub mieszane)
- np. kieszeń wiążąca MHC, białko wiążące TATA

siodło alfa+beta  
(białko wiążące TATA)



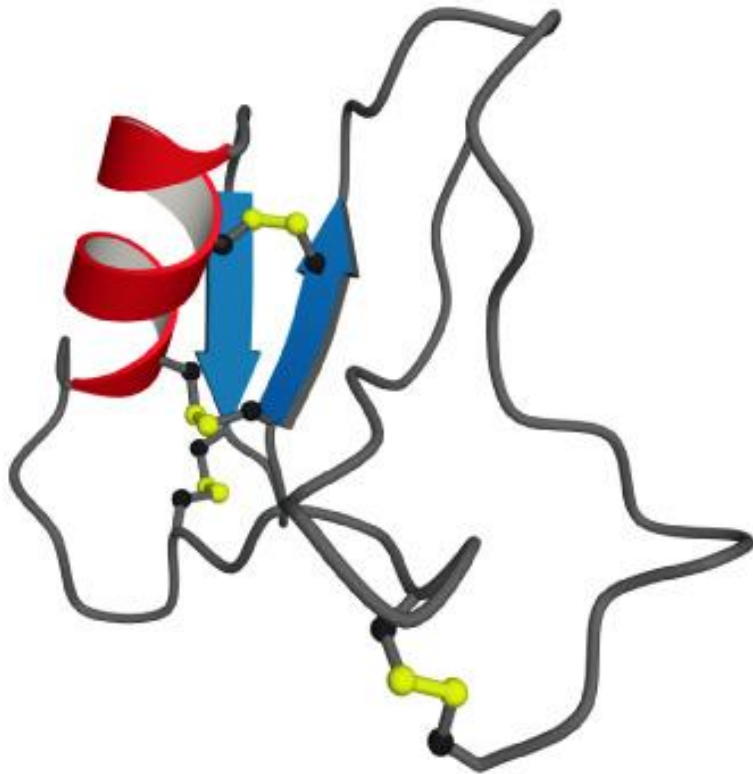
zawiera helisy alfa i włókna beta,  
ale elementy te są rozdzielone

## Domeny powiązane

Jony metalu lub mostki S-S sieciują małe nieregularne domeny

białka z mostkami S-S

(toksyna skorpiona)

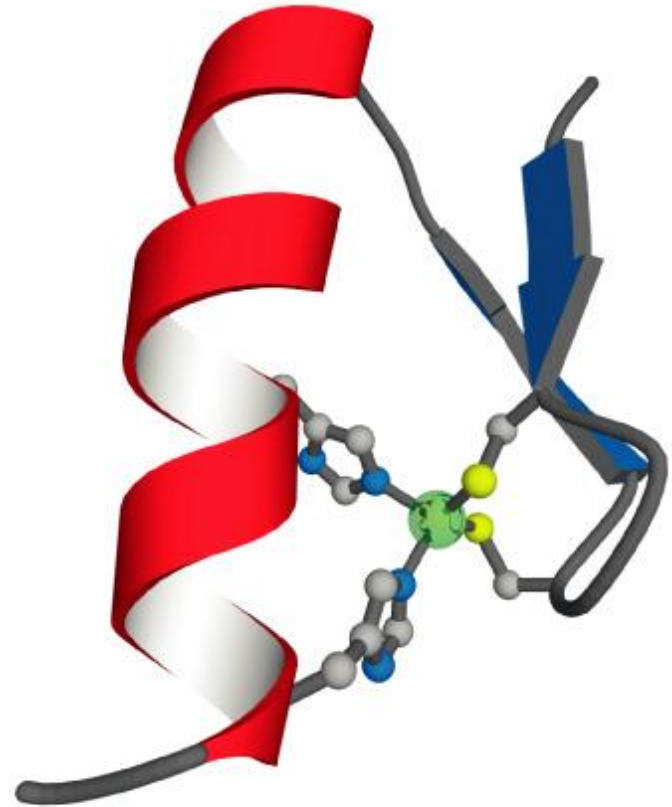


© 1999–2004 New Science Press

stabilne

białka z motywem palca  
cynkowego

(fragment czynnika transkrypcyjnego)



© 1999–2004 New Science Press

zdefiniowana sekwencja

# Różne rodzaje oligomerów

(a) homodimer:  $a_2$



(b) heterodimer:  $ab$



(c) heterotetramer:  $a_2b_2$



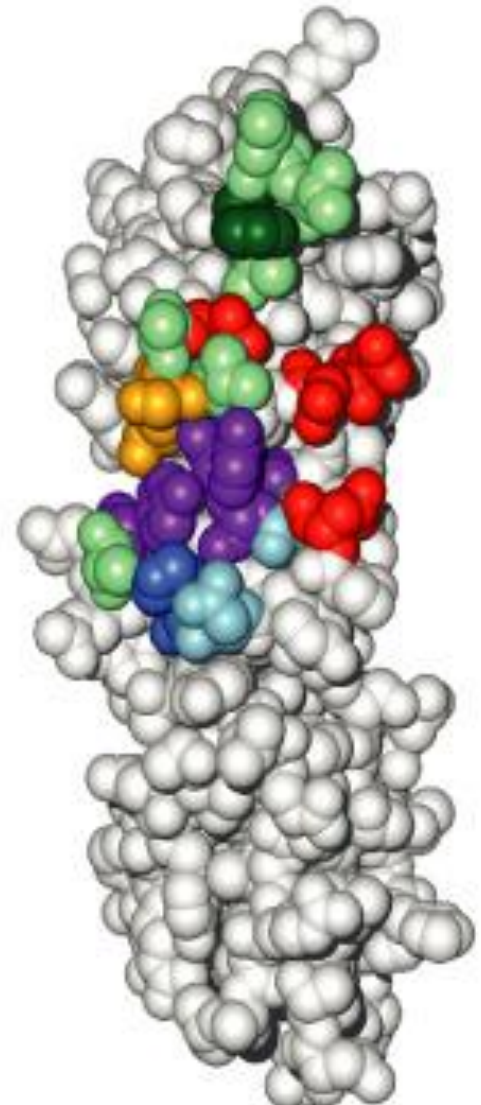
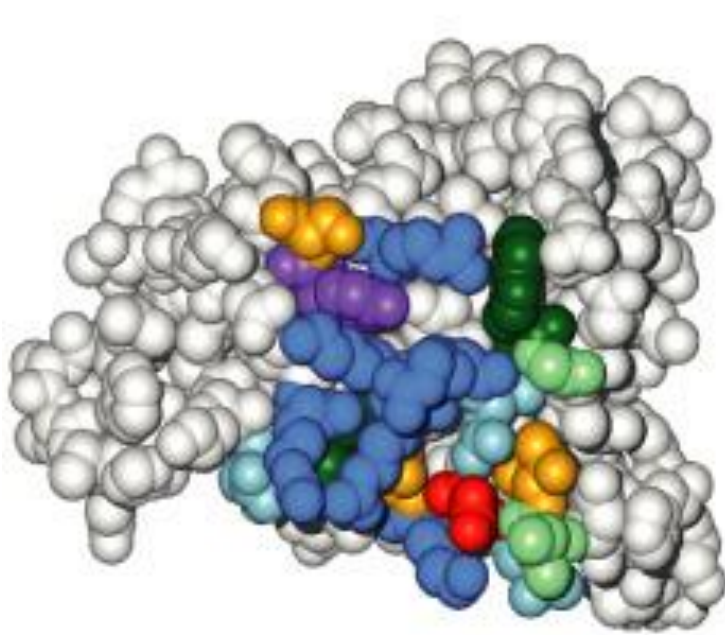
(d) heteropentamer  $a_2bcd$



najczęściej występujące

np. receptor acetylocholinowy

"Open-book" view of the complementary structural surfaces that form the interface between interleukin-4 (left) and its receptor (right)

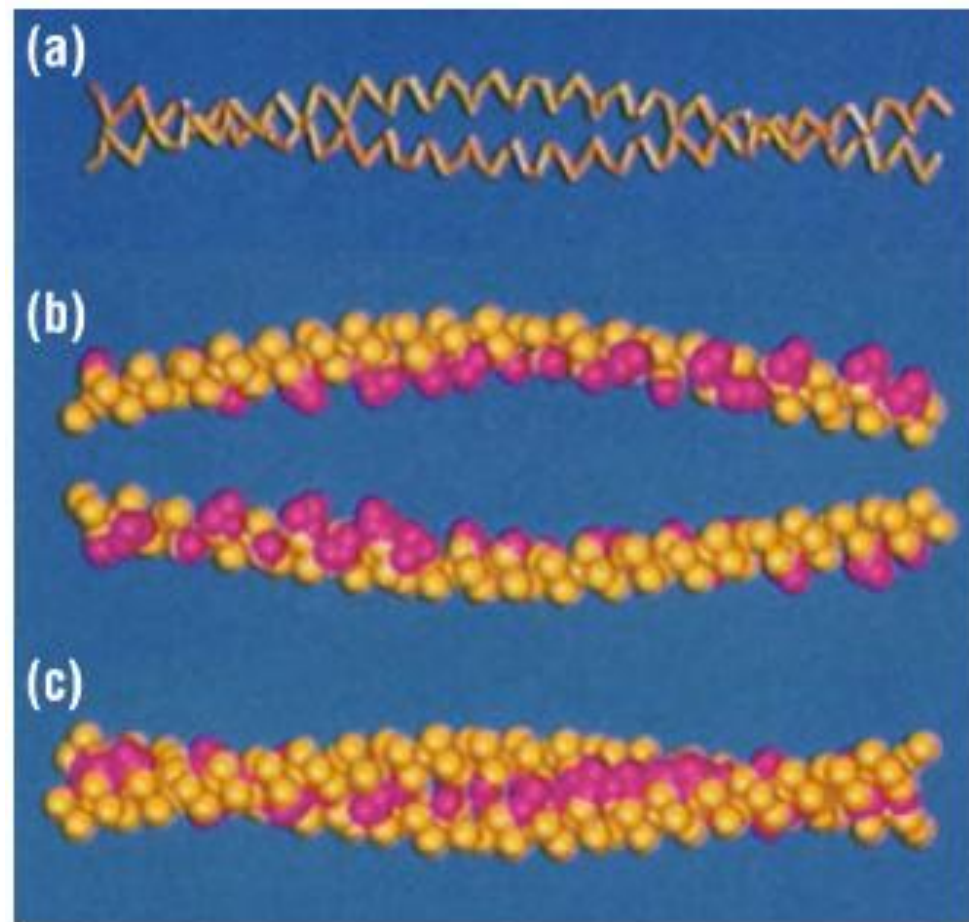


- powierzchnie białek są nieregularne
- wzajemne, specyficzne rozpoznanie zależy od wielu więcej czynników niż tylko od kształtu: akceptory HB naprzeciw donorów, reszty niepolarne naprzeciw niepolarnych, negatywnie naładowane naprzeciw pozytywnych itd.
- liczne słabe oddziaływania – dla stabilnego kompleksu siła musi być większa niż 15-20kJ/mol



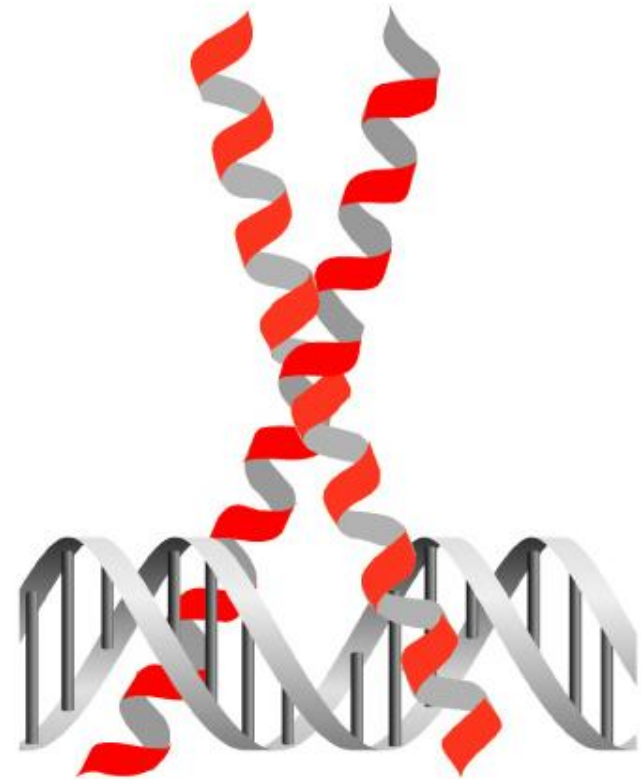
## Oddziaływanie w superhelisie tropomiozyny (coiled-coil)

- struktury superhelikalne (dimery helis) są przykładem komplementarności powierzchni oddziaływania
- hydrofobowe reszty, często Leu, są wielokrotnie powtórzone w interwałach co siedem (heptad repeat)
- tego typu struktury należą do łatwo przewidywalnych na podstawie sekwencji



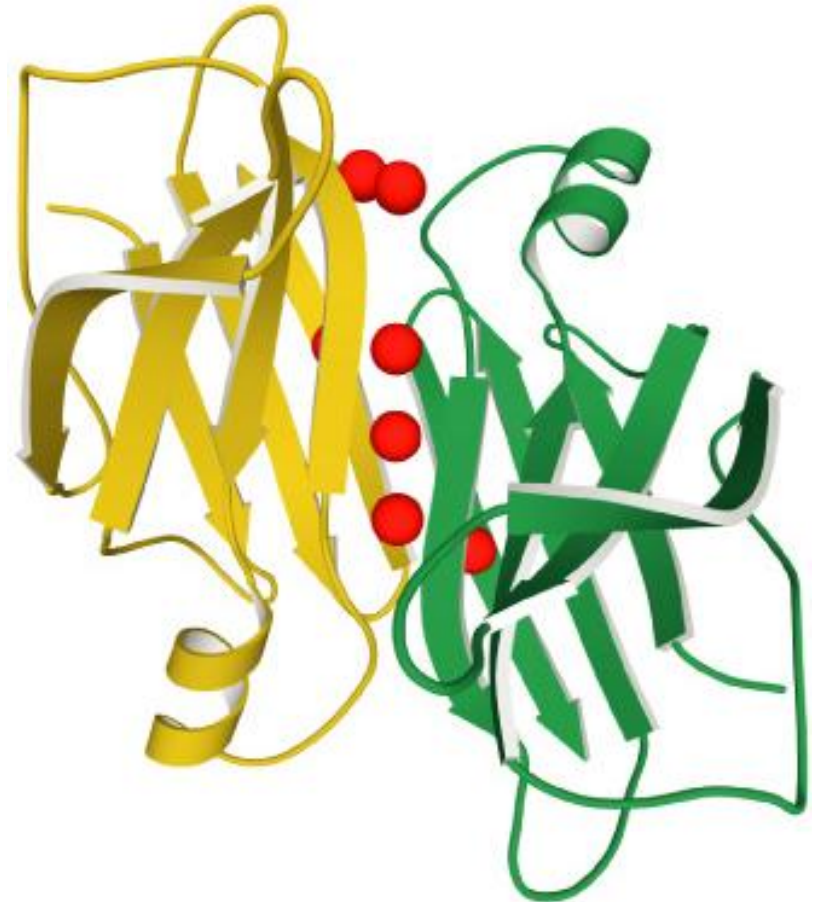
## zamek leucynowy

- wszystkie oddziaływania międzycząsteczkowe zależą od komplementarności powierzchni, jednak nie zawsze powierzchnia ta dostępna jest przed utworzeniem kompleksu
- często w białkach superhelikalnych monomery są rozfałdowane i przyjmują swą natywną strukturę dopiero po związaniu partnera (np. rodzina białek będących regulatorami transkrypcji z zamkiem leucynowym)



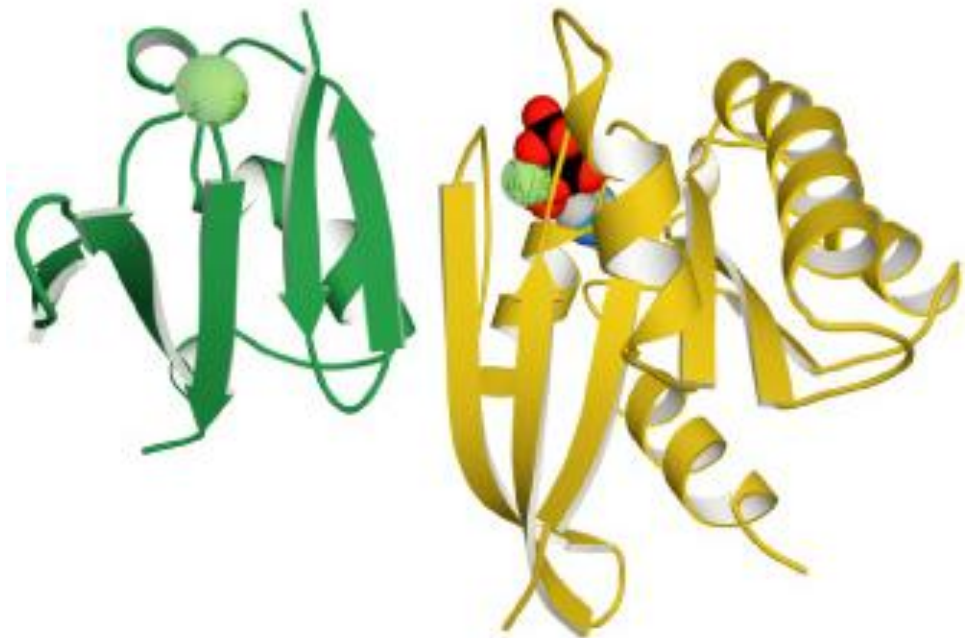
- siły stabilizujące kompleks białkowy są tymi samymi, które stabilizują zwinięte białko (włączając w nie kowalencyjne wiązania S-S)
- upakowanie atomów na powierzchni oddziaływania między dwoma białkami przypomina wnętrze białka - z przewagą cząsteczek wody pełniących funkcje stabilizujące
- korelacja pomiędzy stabilnością oligomeru a typem oddziaływań na powierzchni wiązania podjednostek  
(efekt hydrofobowy)
- rola mostków solnych

Cząsteczki wody pomiędzy oddziałującymi podjednostkami (pre-albumina)



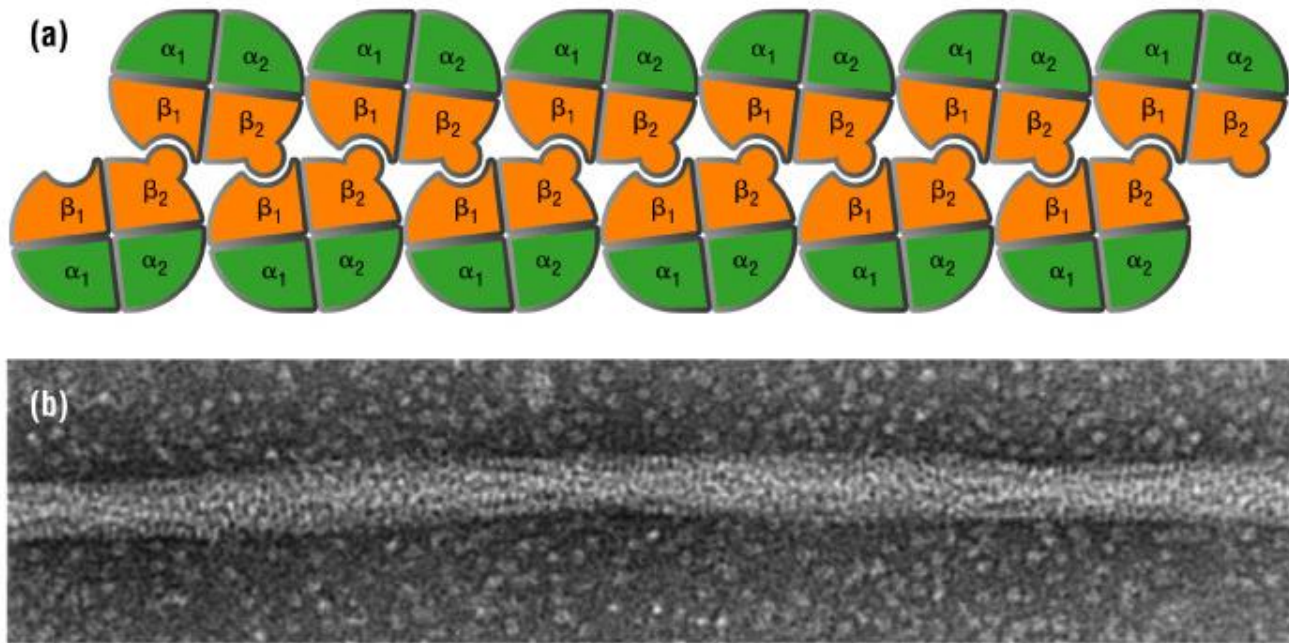
- kierunkowość HB pozwala na właściwą orientację podjednostek i ma duży wkład w specyficzną tworzenia oligomeru
- białka Raf i Rap tworzą heterodimer z użyciem krańcowych włókien beta aby dopełnić ciągłą, międzycząsteczkową kartkę beta
- czasem fragmenty interfejsu strukturyzują się dopiero wskutek oligomeryzacji

## Oligomeryzacja poprzez asocjację włókien beta (kompleks Rap-Raf)



© 1999–2004 New Science Press

## „sierpowata” hemoglobina

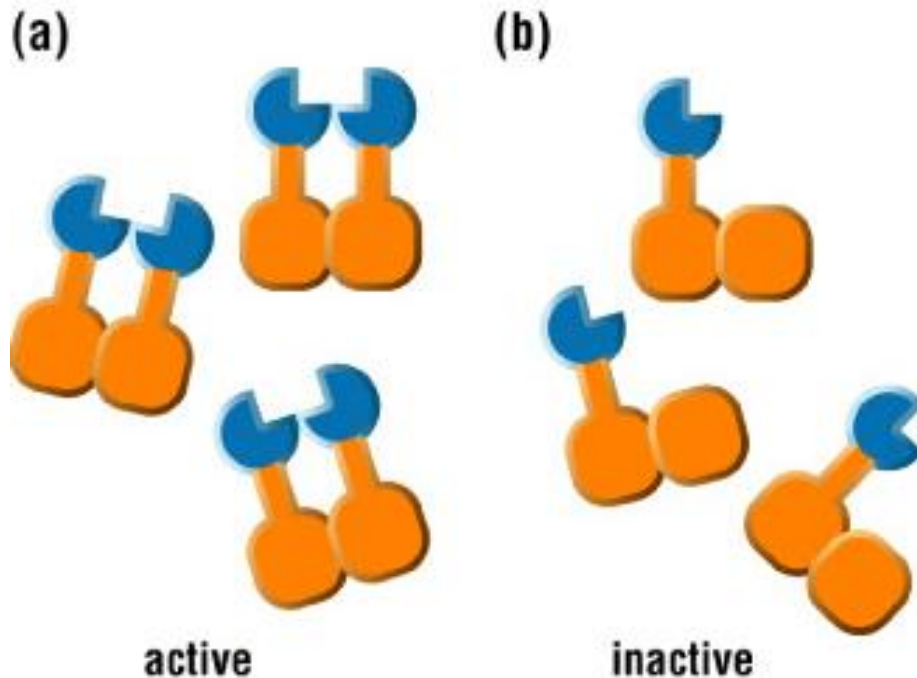


© 1999–2004 New Science Press

Mutacja **Glu**  $\rightarrow$  **Val** tworzy hydrofobową łatkę na powierzchni hemoglobiny, która umożliwia oligomeryzację tetramerów



Fenotyp dominujący-  
negatywny wynika  
z oddziaływania między  
zmutowaną i normalną  
podjednostką dimeru



- białka oligomeryczne są bardziej podatne na dysfunkcję wskutek mutacji niż białka monomeryczne
- np. mykobakteria „zakłóca” antybakteryjny mechanizm obronny indukowany interferonem poprzez wprowadzenie mutantu podjednostki heterotetramerycznego receptora interferonu

# Asymetryczny kompleks HGH-receptor

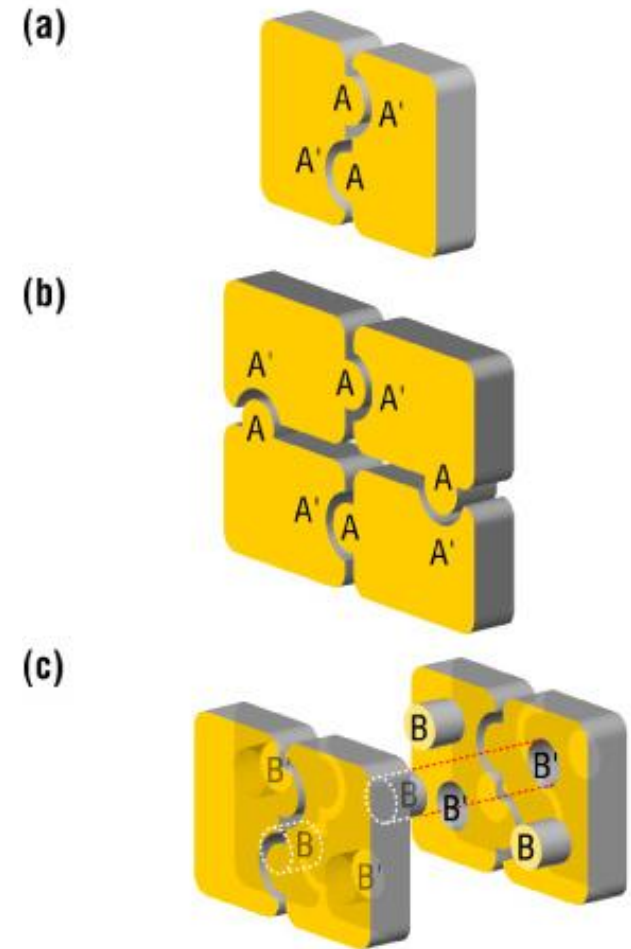


© 1999–2004 New Science Press

- nieidentyczne podjednostki – trudna do przewidzenia topologia
- tendencja do tworzenia symetrycznych oligomerów

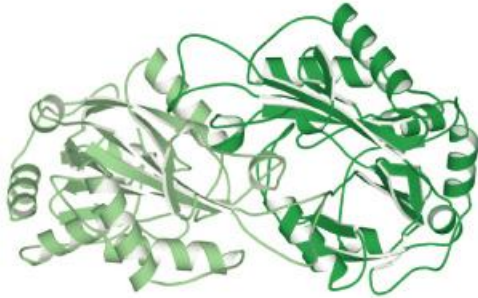
# Różne aranżacje geometryczne monomerów

- podjednostki z komplementarnymi miejscami wiążącymi A i A' mogą utworzyć symetryczny dimer (a) tetramer (b)
- bardziej złożone obiekty mogą zostać utworzone gdy mamy dodatkową parę komplementarnych miejsc wiążących B i B' – tetrameryczny kompleks dwóch dimerów
- oligomeryzacja „łańcuchowa”
- protomer – jednostka asymetryczna tworząca symetryczny kompleks
- pseudosymetryczne oligomery – np. hemoglobina




# Przykłady struktur czwartorzędowych

 (a) dimer




 (b) trimer



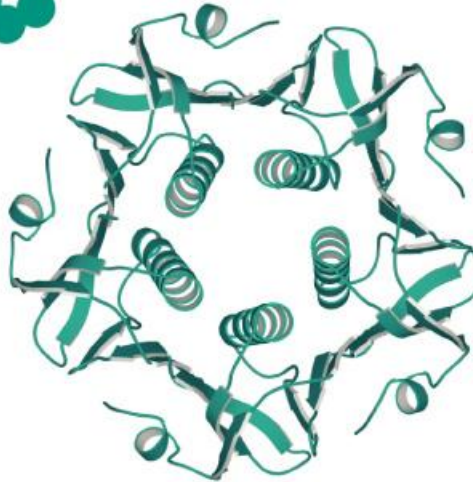
 (c) planar tetramer



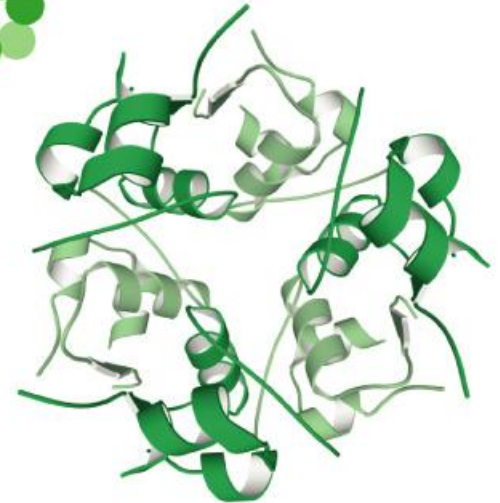
 (d) tetramer



 (e) pentamer



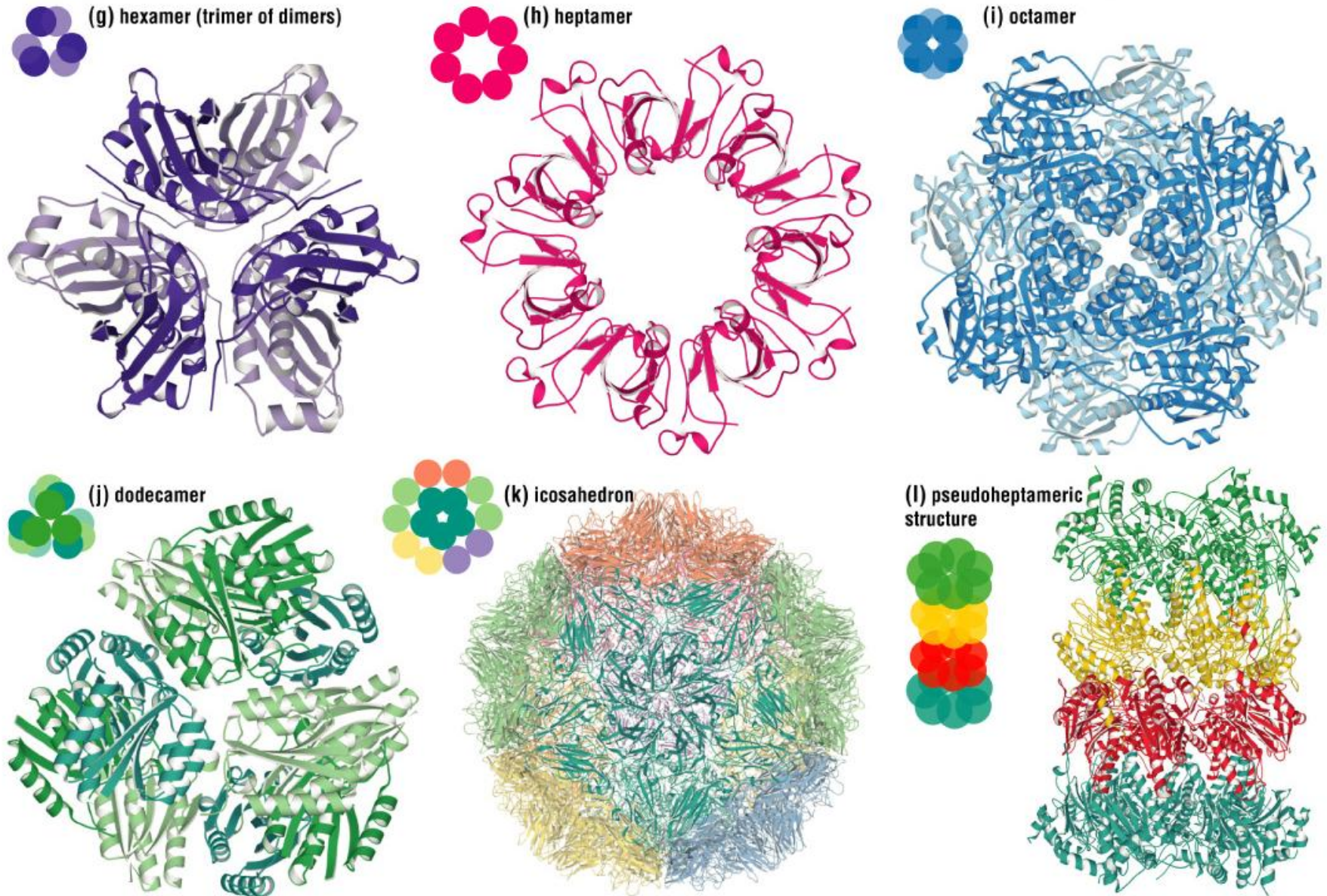
 (f) planar hexamer



a) aminotransferaza D-aa, b) KDGP aldolaza, c) neuraminidaza,  
d) dehydrogenaza laktanowa, e) toksyna cholery, f) insulina



# Przykłady struktur czwartorzędowych

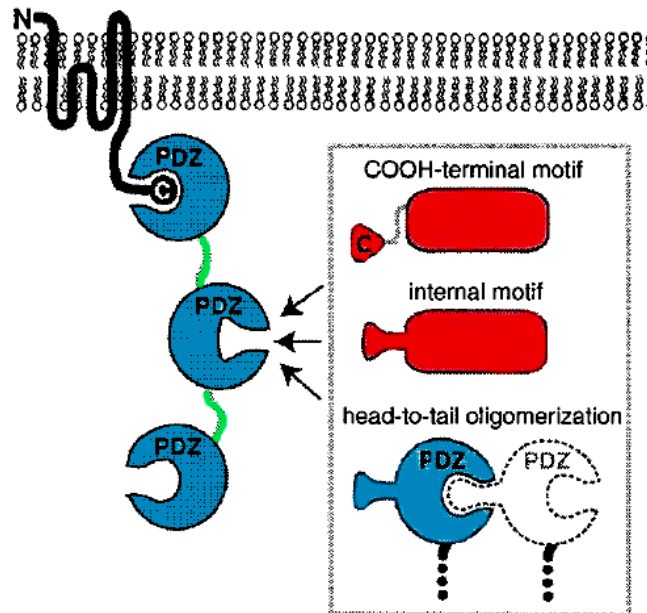


g) białko C syntezy kofaktora molibdenowego, h) GroES, i) dehydrataza galaktonianowa, j) dehydrataza 3-dehydrochinonu, k) rinowirus, l) proteasom



# Domena PDZ

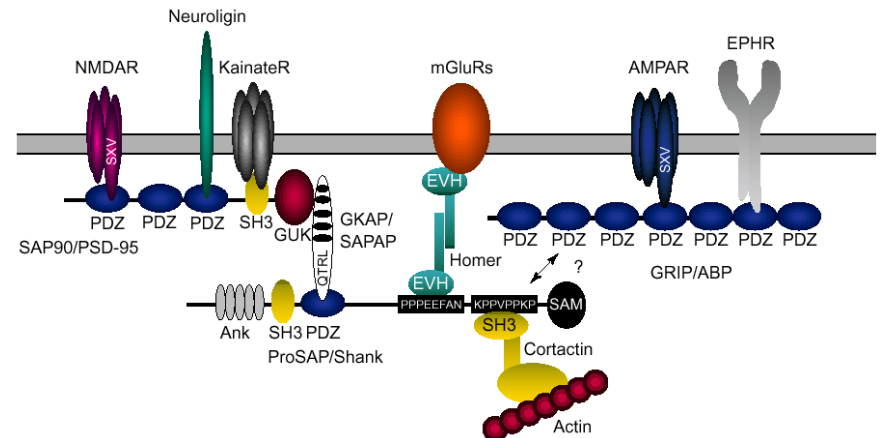
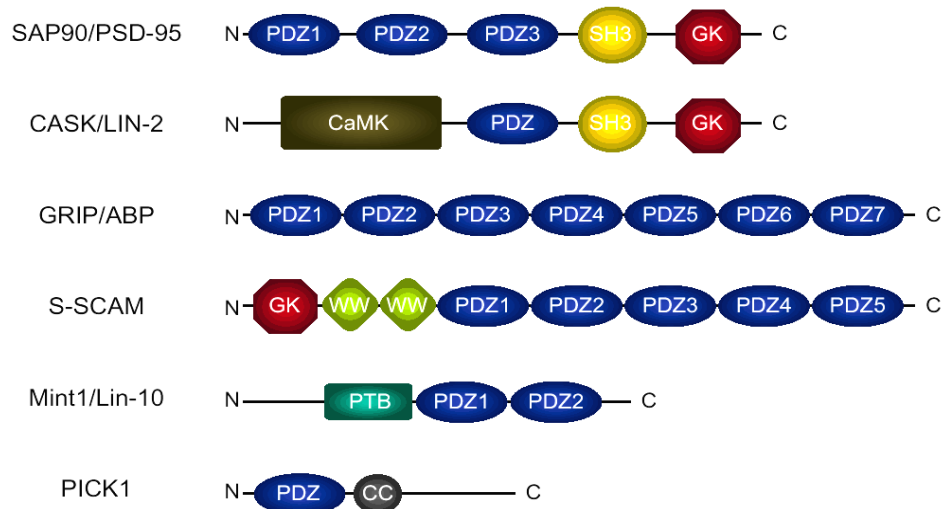
- Domena PDZ - wiąże z 10nM-10 $\mu$ M powinowactwem krótkie fragmenty peptydowe, zlokalizowane głównie na końcach C białek

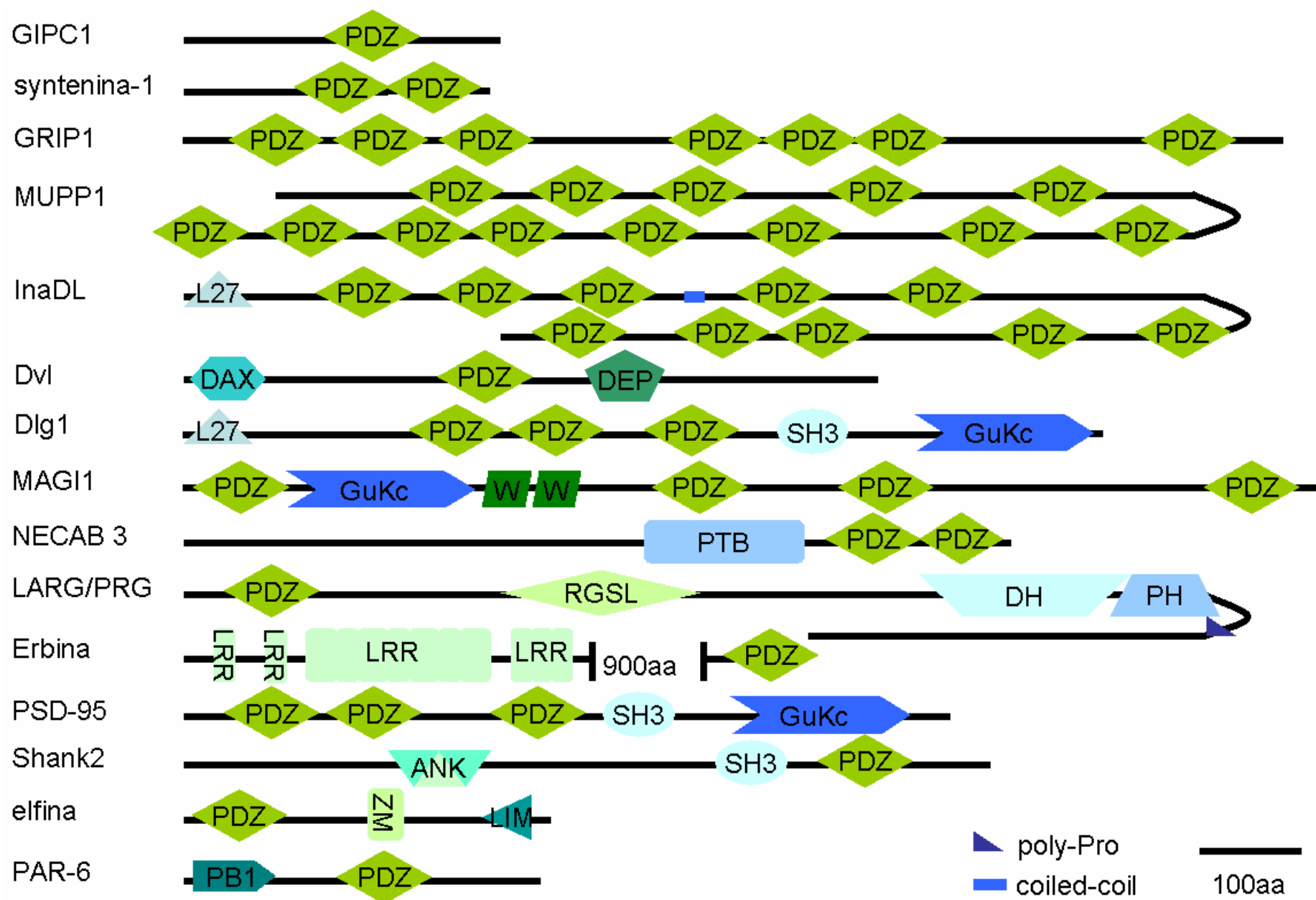


- Możliwe jest wiązanie domen PDZ do wewnątrzłańcuchowych sekwencji w obrębie spinki  $\beta$  oraz domen PDZ do siebie nawzajem

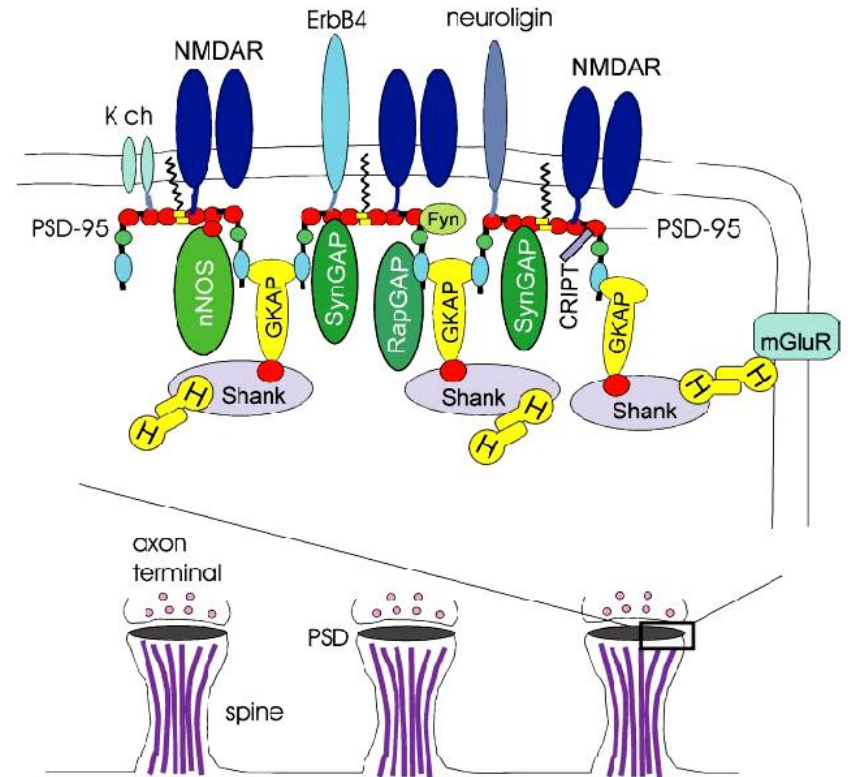
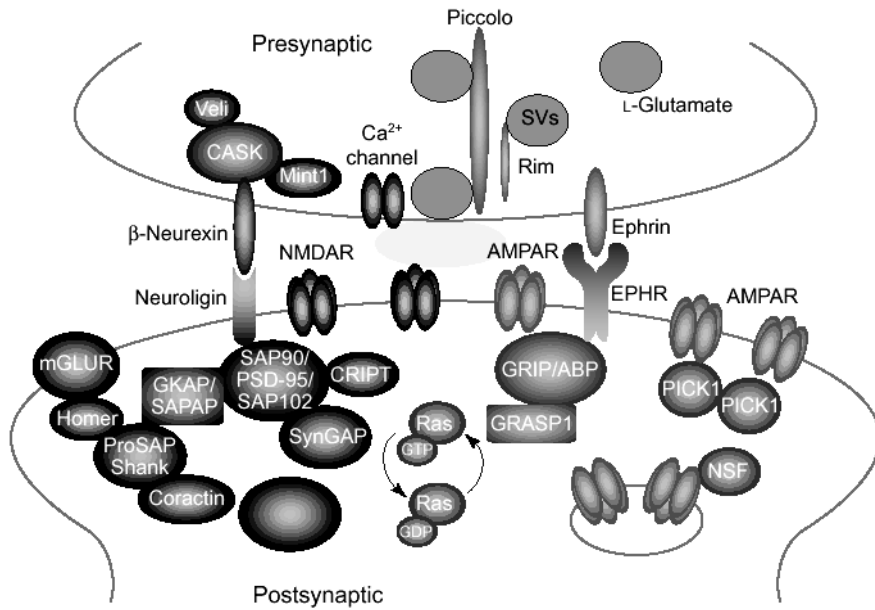
# Domena PDZ

- Domena PDZ została początkowo rozpoznana jako wielokrotnie powtórzony ~90-aminokwasowy moduł w białkach synaptycznych **PSD-95/SAP90** (postsynaptic density/septate junction protein), **DLG** (Discs-large) i w **ZO-1** (epithelial tight junction protein)

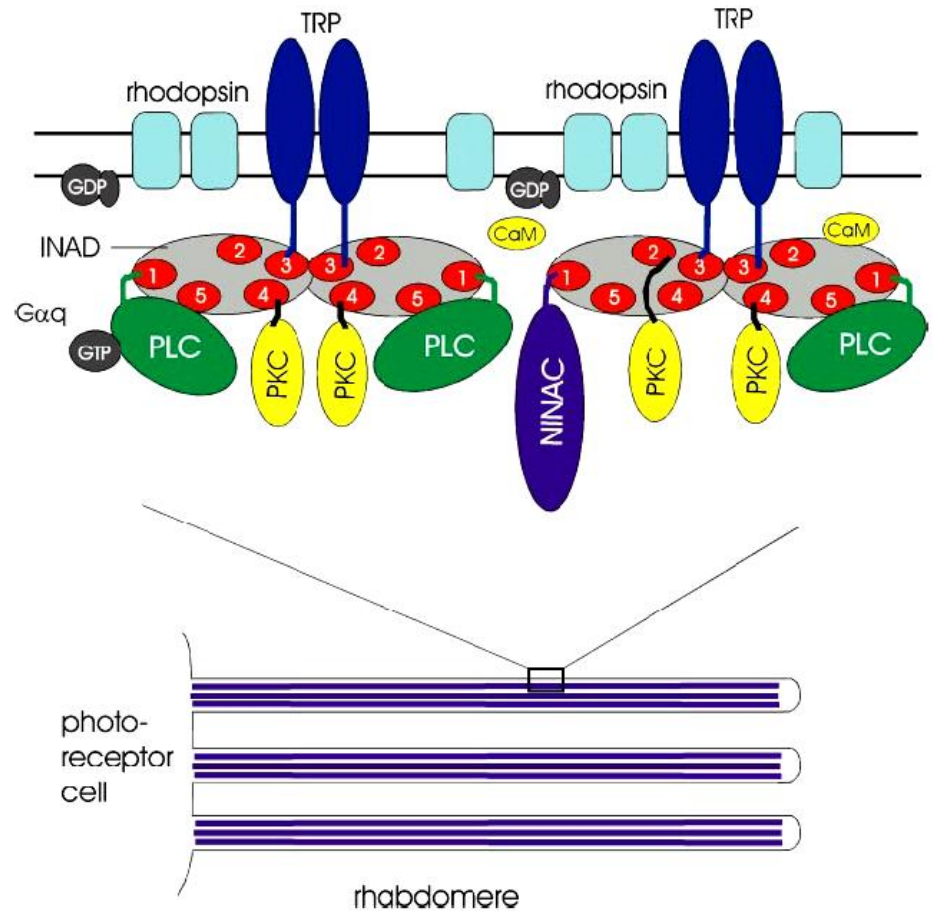
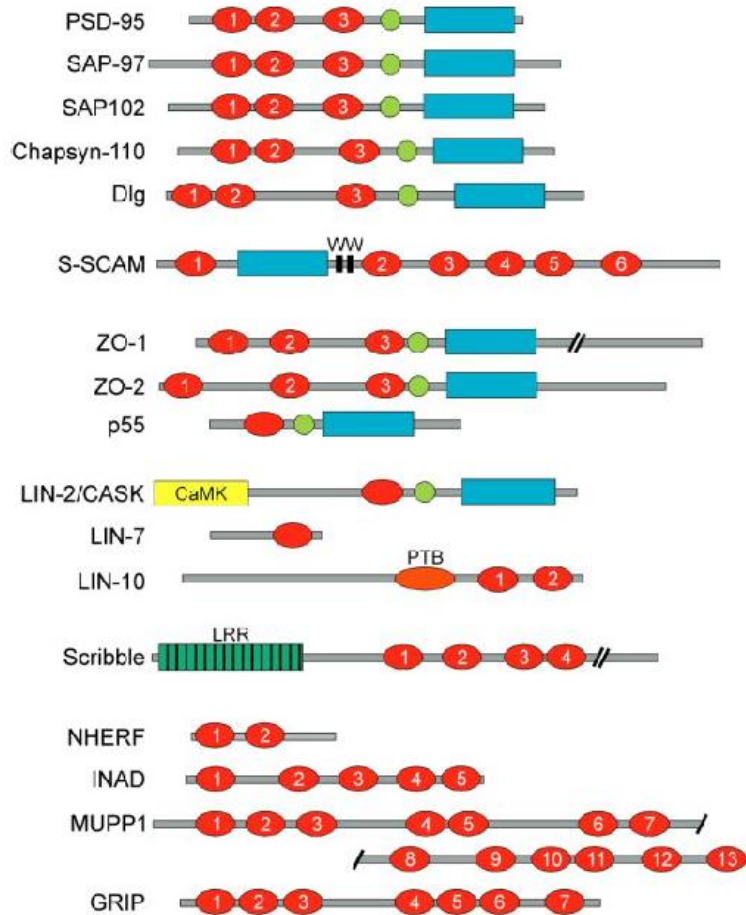




# Występowanie domen PDZ

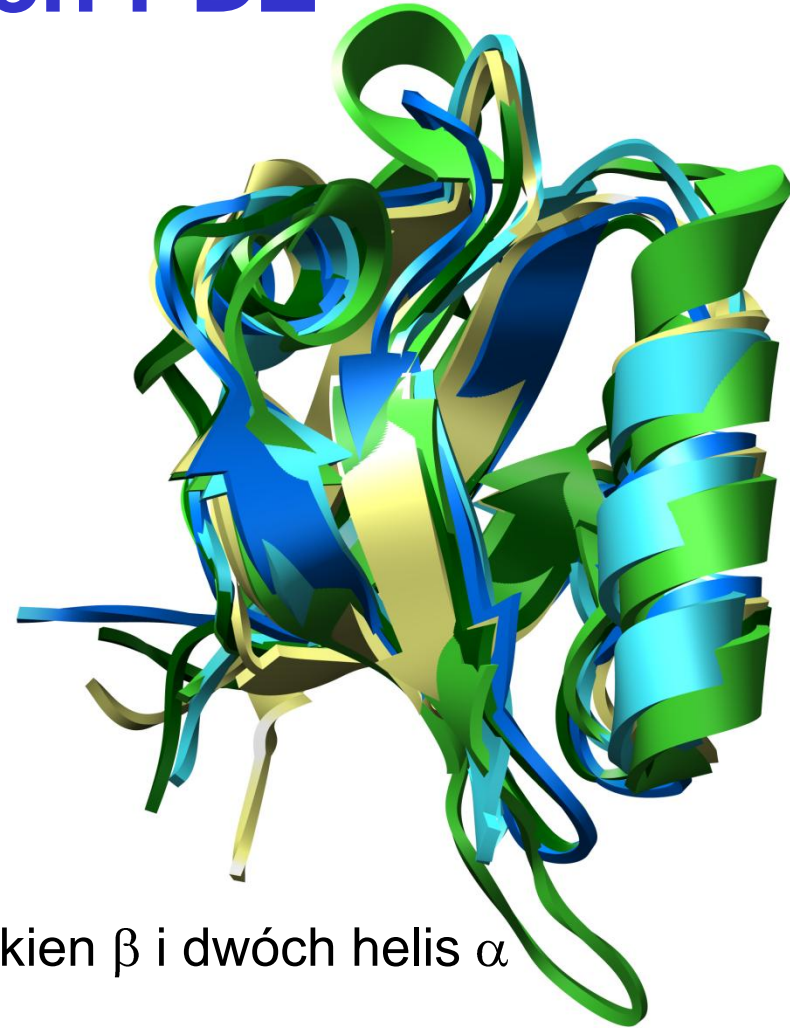
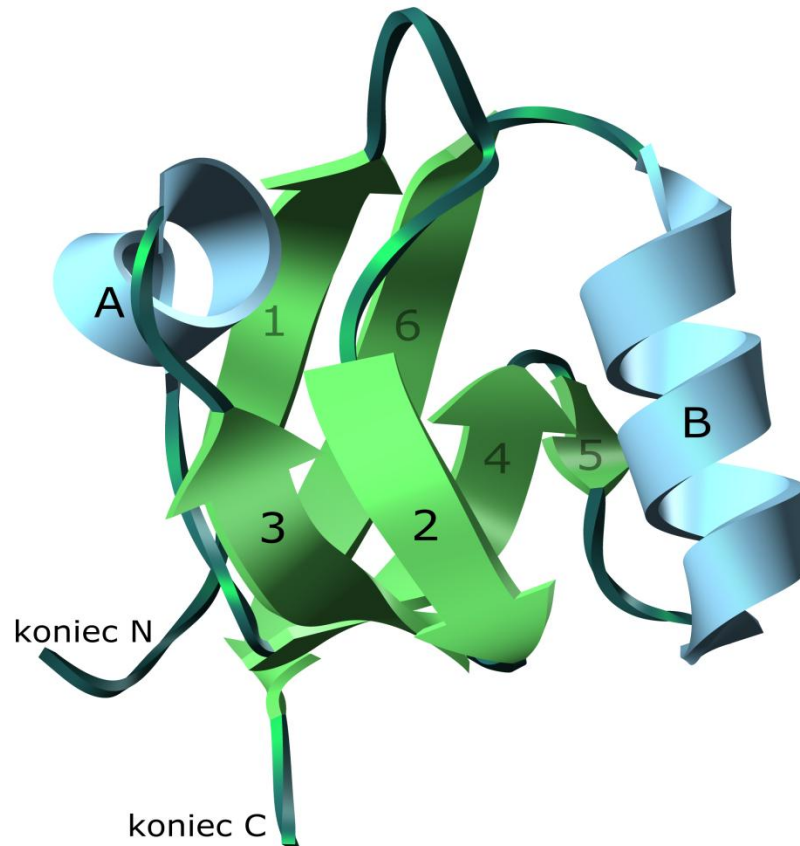


# Domeny PDZ – znaczenie biologiczne





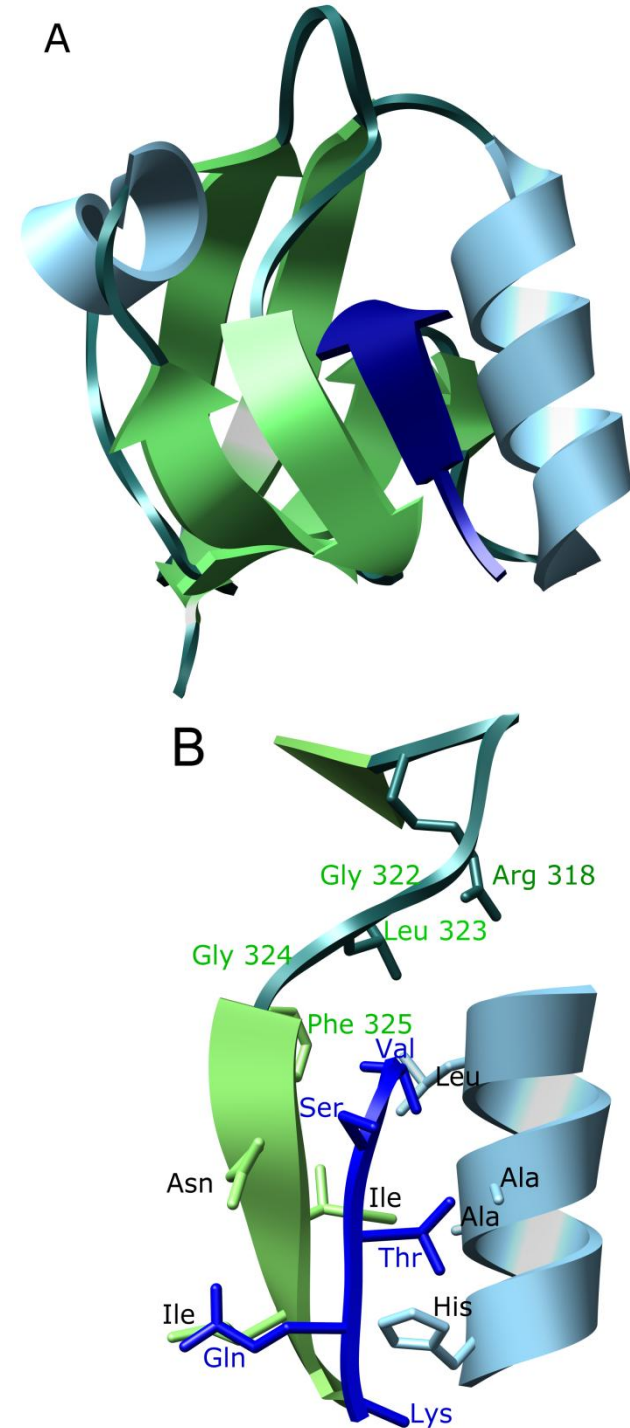
# Budowa domen PDZ



- PDZ składają się z 6 antyrównoległych włókien  $\beta$  i dwóch helis  $\alpha$
- koniec N- i C- domeny PDZ znajdują się blisko siebie
- peptyd wiąże się w szczelinie między włóknem drugim i drugą helisą

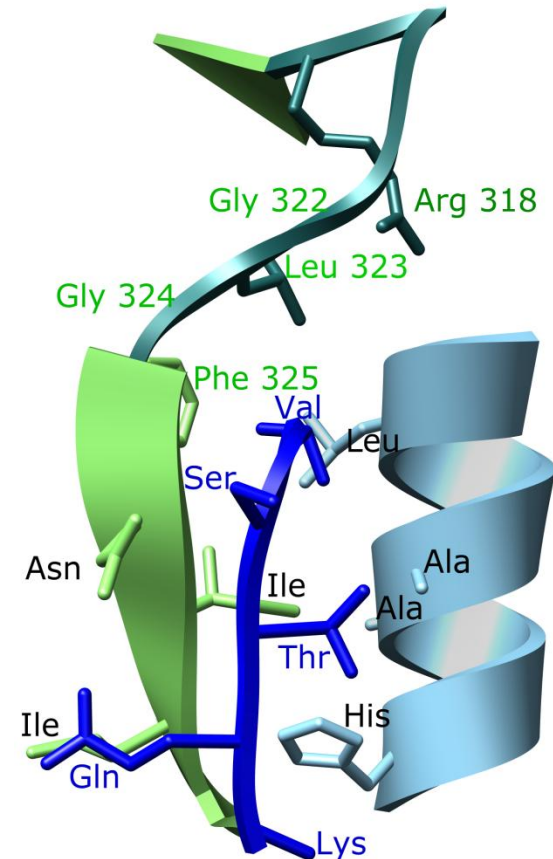
# Sposób wiązania

- Łańcuch boczny reszty C-końcowej (pozycja P0) penetruje hydrofobową kieszeń
- Łańcuch główny drugiego włókna  $\beta$  oddziałuje z łańcuchem głównym peptydu tworząc dodatkowe włókno  $\beta$  na powierzchni domeny PDZ. Wkład w energię wiązania, ale brak wpływu na specyficzność różnych domen PDZ



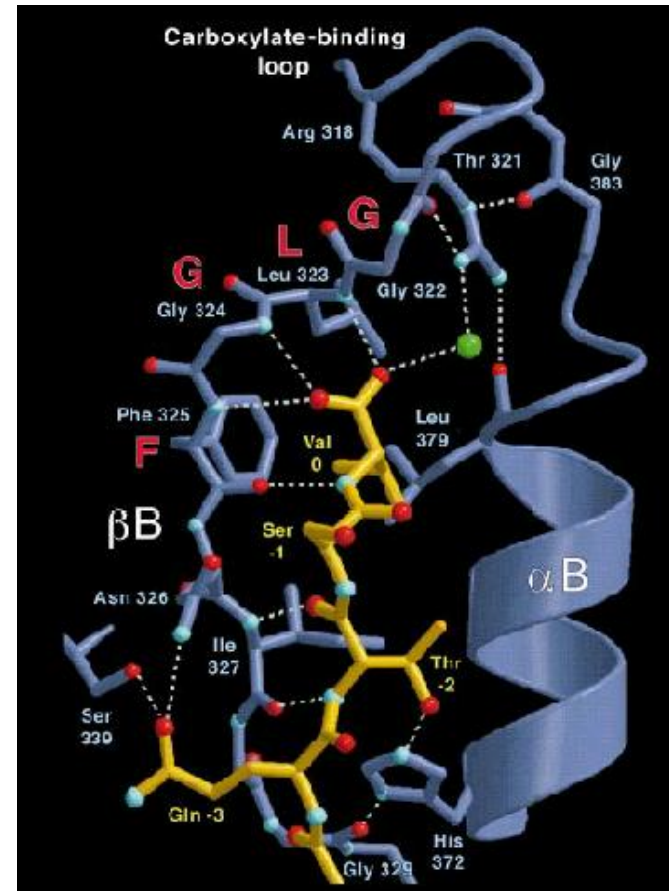
# Dlaczego domeny PDZ wiążą się selektywnie do wolnych końców C?

- miejsce wiązania wolnej grupy karboksylowej na końcu C białka tworzone jest przez „pętlę wiążącą karboksyl” leżącą między włóknem pierwszym i drugim
- pętla ta zaczyna się od wysoce zachowanej reszty Arg (bądź Lys), a kończy się charakterystycznym motywem **GLGF** (Gly-Leu-Gly-Phe)
- Trzy amidowe protony łańcucha głównego w obrębie **GLGF** dają wiązania wodorowe do końcowej grupy karboksylowej. Dodatkowo reszta Arg-318 oddziałuje z karboksylem poprzez cząsteczkę wody



# Specyficzność domen PDZ

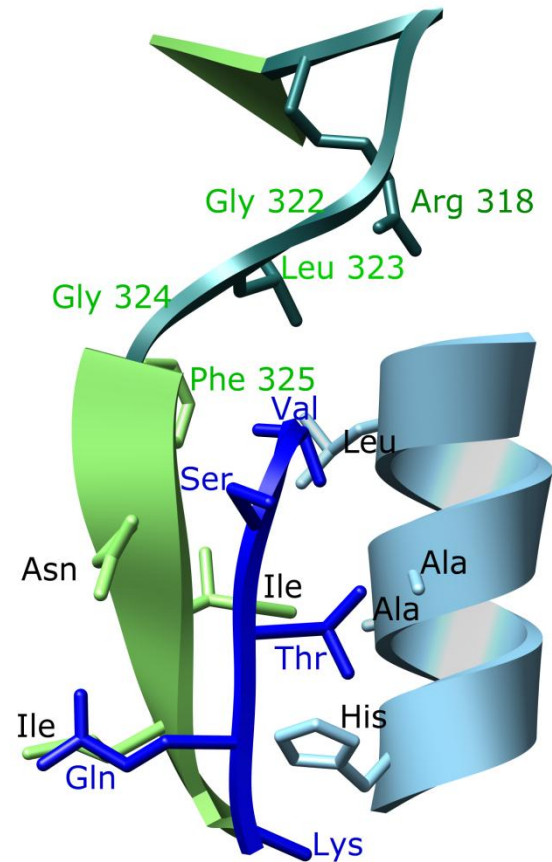
- Pętla wiążąca karboksyl (**R/K-XXX-GLGF**) jest wysoce zachowywana. Tylko w nielicznych przypadkach pierwsza glicyna zastąpiona jest przez Pro, Thr lub Ser. Pozycja 2 i 4 w **GLGF** jest zawsze hydrofobowa



- Przedstawiona asocjacja końca C przez pętlę wiążącą karboksyl orientuje łańcuch boczny pozycji 0 w stronę hydrofobowej kieszeni domeny PDZ. Od reszt budujących tą kieszeń w różnych domenach PDZ zależy specyficzność wobec Val, Leu, Ile, Ala czy Phe.

# Specyficzność domen PDZ

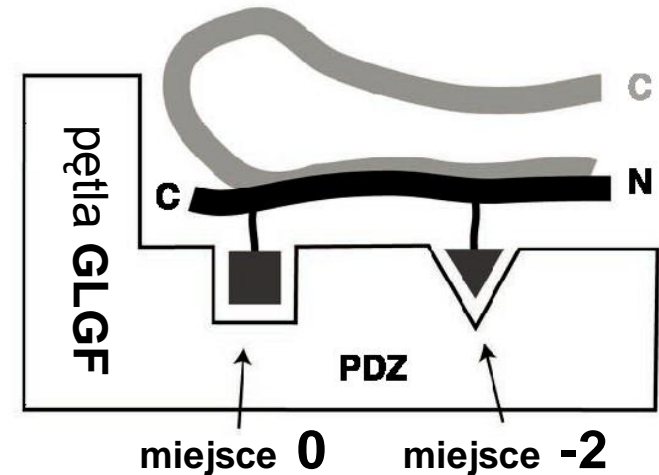
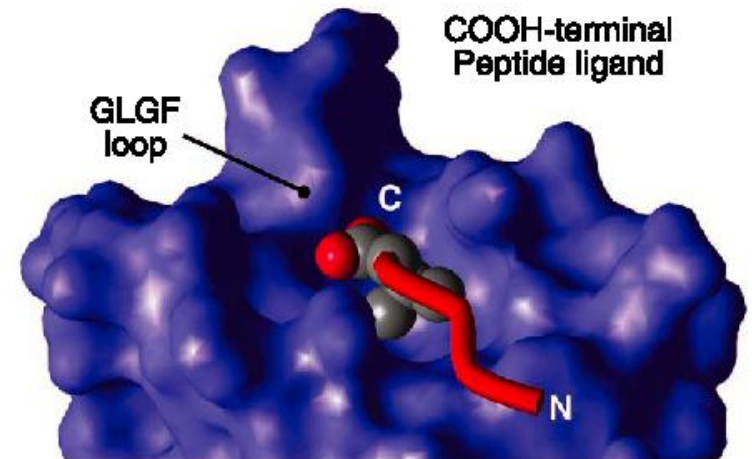
- Kolejną pozycją determinującą specyficzność domen PDZ jest pozycja P-2 w peptydzie, która stanowi podstawę klasyfikacji specyficzności PDZ
- Klasa I domen PDZ wymaga Thr lub Ser w pozycji -2. W PSD-95 hydroksyl Thr tworzy wiązanie wodorowe z azotem pierwszej reszty (His-372) helisy drugiej (pozycja  $\alpha$ -B1). Pozwala to na dyskryminację względem Thr i Ser.





# Specyficzność domen PDZ

- W klasie II domen PDZ w pozycji  $\alpha$ -B1 występują reszty hydrofobowe i stąd wiązanie do peptydów mających resztę hydrofobową w pozycji -2.
- W klasie III domen PDZ w pozycji  $\alpha$ -B1 znajduje się Thr, która tworzy wiązanie wodorowe z karboksylem Asp. Powoduje to, że domeny tej klasy są specyficzne wobec reszt ujemnie naładowanych.
- Z reguły jednak domeny PDZ „poszukują” hydrofobowych końców C.



# Klasy specyficzności domen PDZ

- Trzy podstawowe grupy domen:
  - Klasa I oddziałuje z motywem  $-X-[S/T]-X-\Phi$
  - Klasa II wiąże sekwencje  $-X-\Phi-X-\Phi$
  - Klasa III rozpoznaje  $-X-[D/E/K/R]-X-\Phi$
- Niektórzy wyszczególniają dodatkowo klasę czwartą ( $-X-\Psi-[D/E]$  )
- Nie wszystkie opisane sekwencje partnerskie mieszczą się w tej klasyfikacji (np.  $-X-X-C$ ), ponadto wiele domen cechuje zdolność wiązania ligandów należących do kilku grup

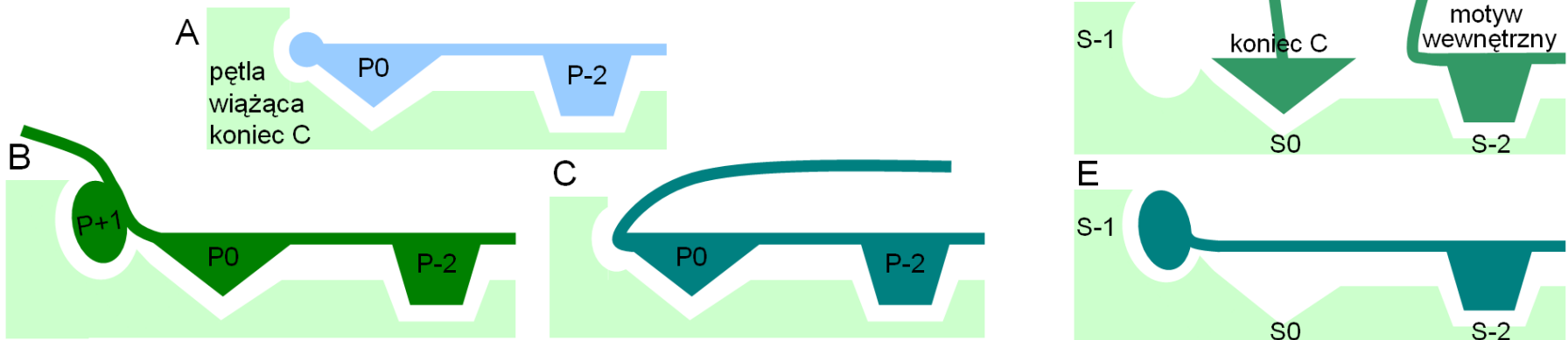
# Specyficzność domen PDZ

**TABLE 1** Classification of PDZ domains according to specificity for C-terminal peptides<sup>a</sup>

Class	C-term sequence	Interacting protein	PDZ domain	References
Class I				
X-S/T-X-V	E-S-D-V	NMDAR2A, B	PSD-95 (PDZ2)	Kornau et al 1995
	E-T-D-V	Shaker channel		Kim et al 1995
	Q-S-S-V	Citron	PSD-95 (PDZ3)	Zhang et al 1999
	Q-T-S-V	CRIPT		Niethammer et al 1998
	T-T-R-V	Neurologin		Irie et al 1997
	E-T-S-V	PMCA4b	PSD-95 (PDZ1/2/3)	E Kim et al 1998
	E-S-L-V	Voltage-gated sodium channel	Syntrophin	Gee et al 1998
X-S/T-X-L	Q-T-R-L	GKAP	Shank	Naisbitt et al 1999
	S-S-T-L	mGluR5		Tu et al 1999
	D-S-S-L	$\beta$ 2-adrenergic receptor	NHERF (PDZ1)	Hall et al 1998
	P-T-R-L	GRK6A		Hall et al 1999
	D-T-R-L	CFTR		Wang et al 1998
Class II				
X- $\phi$ -X- $\phi$	E-Y-Y-V	Neurexin	CASK	Hata et al 1996
	E-F-Y-A	Syndecan	CASK, syntenin	Hsueh et al 1998
	E-Y-F-I	Glycophorin C	p55	Grootjans et al 1997; Marfatia et al 1997
	S-V-K-I	GluR2	GRIP (PDZ5), PICK-1	Dong et al 1997 Xia et al 1998
	S-V-E-V	EphB2	GRIP (PDZ6), PICK-1	Torres et al 1998
	G-I-Q-V	EphA7	GRIP (PDZ6), PICK-1 syntenin	
	Y-Y-K-V	EphrinB1	GRIP (PDZ6), PICK-1 Syntenin	
Class III				
X-D-X-V	V-D-S-V	Melatonin receptor	nNOS	Stricker et al 1997

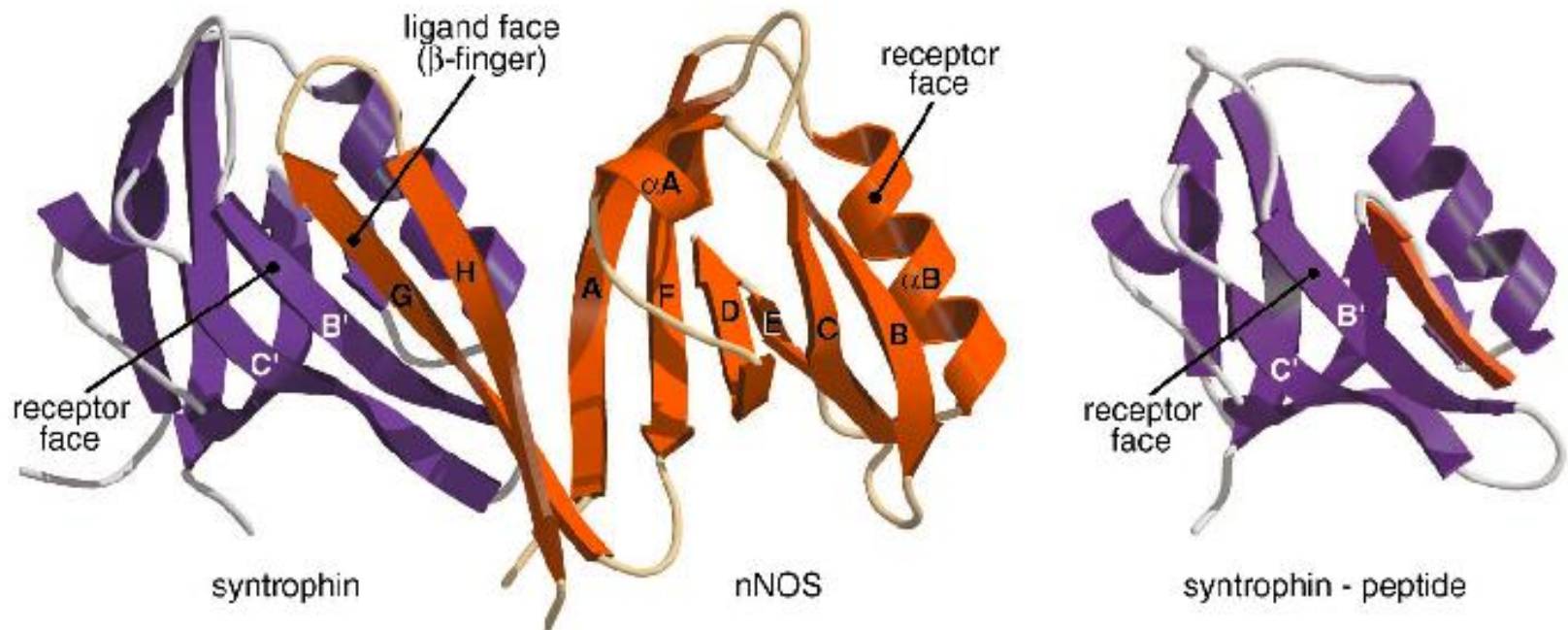
# Sposoby wiązania ligandów

- Dodatkowe trudności klasyfikacyjne wynikają ze zdolności niektórych domen PDZ do wiązania wewnętrznych fragmentów białek
- W oddziaływaniach tego typu wiązany fragment najczęściej naśladuje koniec C tworząc ostre zgięcie  $\beta$  (C)
- Zdarza się też, że domena PDZ częściowo dopasowuje się do liganda, umożliwiając oddziaływanie również poza kieszenią wiążącą (B)
- Czasami wiązany jest nieciągły fragment białka partnerskiego (D) lub oddziałuje ono z pominięciem typowych miejsc wiązania w obrębie domeny PDZ (D i E)



# Wiązanie domen PDZ do sekwencji wewnętrzłańcuchowych

- Wiązanie pierwszy raz zaobserwowano dla oddziaływania syntrofiny z nNOS (neuronal nitric oxide synthase)



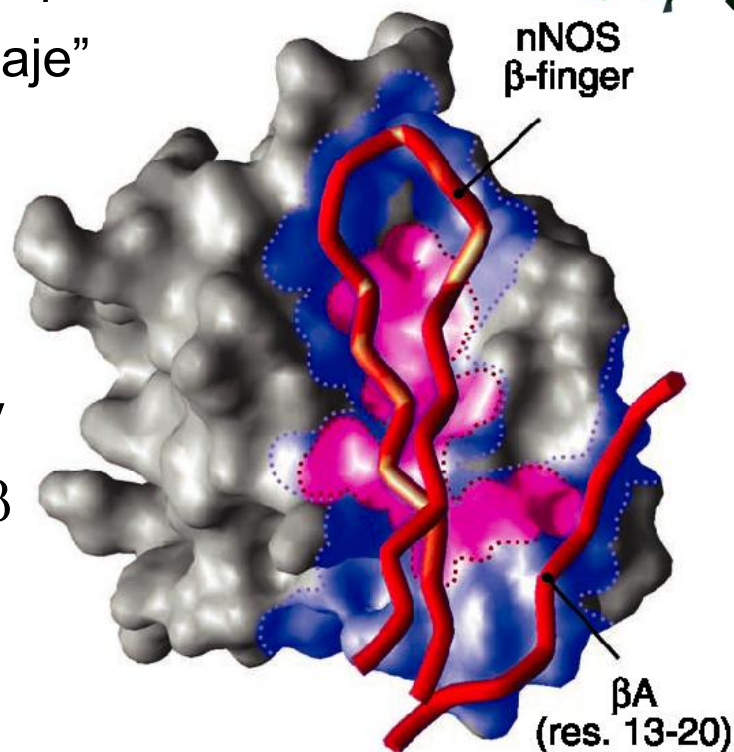
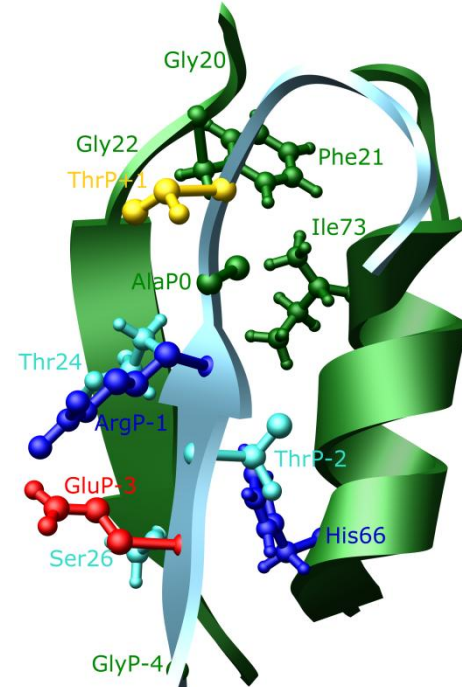
- Region kontaktu obejmuje w nNOS kanoniczną domenę PDZ wraz z sąsiadującym ~30aa fragmentem



# Wiązanie domen PDZ do sekwencji wewnętrzłańcuchowych

- Oddziaływanie jest tworzone przez wiązanie domeny PDZ syntrofiny z palcem  $\beta$  nNOS. Pierwsze włókno  $\beta$ -palca w nNOS (-ETTF-) “udaje” kanoniczny koniec C peptydu

- Wiązanie dodatkowo wzmacnia pakowanie się helisy drugiej domeny PDZ syntrofiny na pierwsze włókno  $\beta$  nNOS



# Wiązanie domen PDZ do sekwencji wewnątrzłańcuchowych

- Wolna C-końcowa grupa karboksylowa, normalnie wymagana do wiązania przez domenę PDZ, jest zastąpiona ostrym  $\beta$ -zgięciem na czubku  $\beta$ -palca.
- Drugie włókno  $\beta$ -palca tworzy kolejne włókno  $\beta$  na powierzchni domeny PDZ.

