

OPIAP分子结构预测及抑制细胞凋亡 机理的简单分析

16组 洪彦涛 江晶
 周静 贾双伟

Monday, February
27, 2012

➤背景介绍

➤OPIAP与DIAP1简介

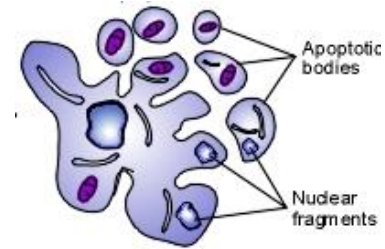
➤OPIAP结构预测和分析

➤总结

细胞凋亡与IAPs

细胞凋亡（apoptosis）在生物生长发育，代谢平衡和免疫发生的过程中发挥了重要的作用。在动物细胞中，半胱天冬蛋白酶（caspase）是细胞凋亡的执行因子。IAPs能结合caspase并抑制其活性从而避免细胞凋亡。

IAPs  caspase 



Inhibitor of apoptosis protein (IAP) 最开始在昆虫病毒——杆状病毒（baculoviruses）被发现。它有抑制细胞凋亡的活性。其他的IAPs同源基因也在许多动物中被发现。许多IAPs发现有抑制细胞凋亡活性外，还拥有泛素E3连接酶的活性。

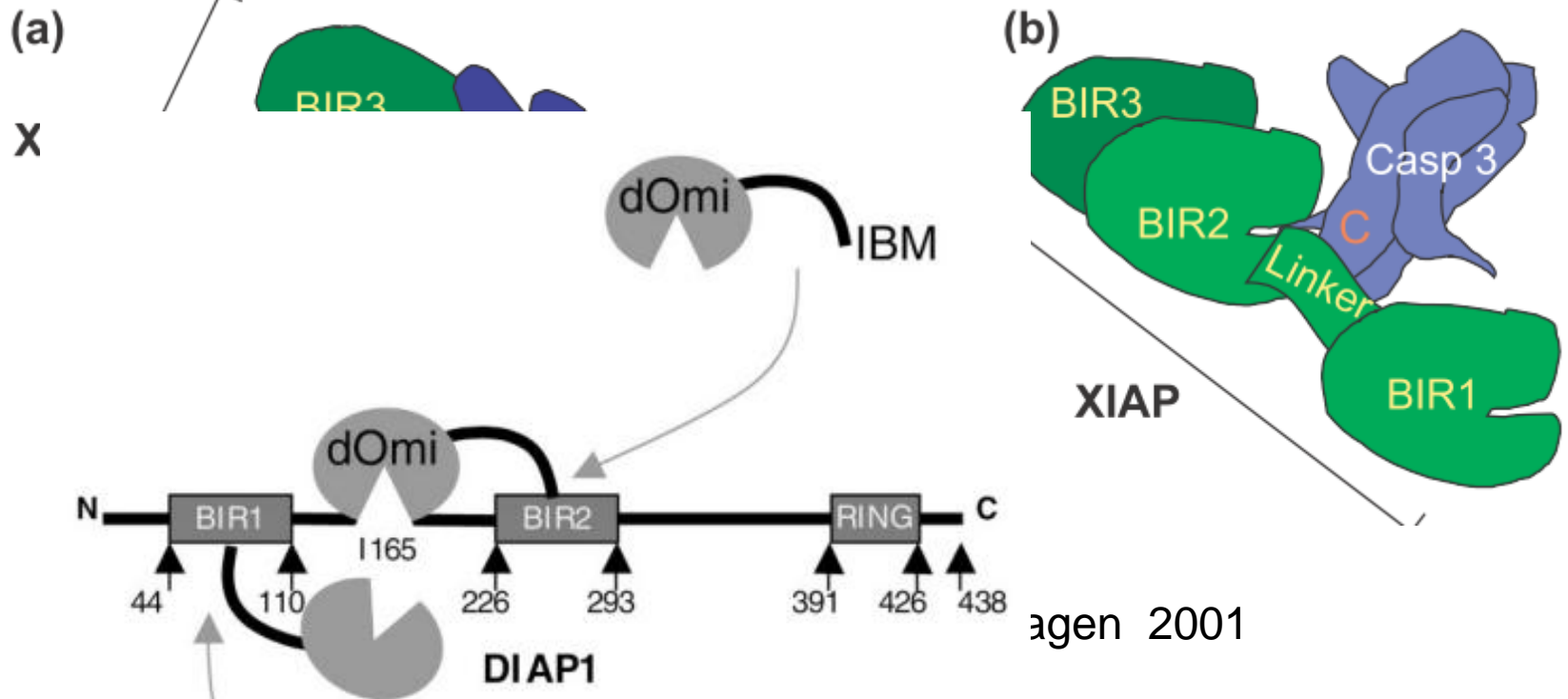
IAPs的结构

IAPs都拥有BIR (baculoviruses IAP repeat) 结构, 大多数在C端还拥有锌指结构 (RING)。

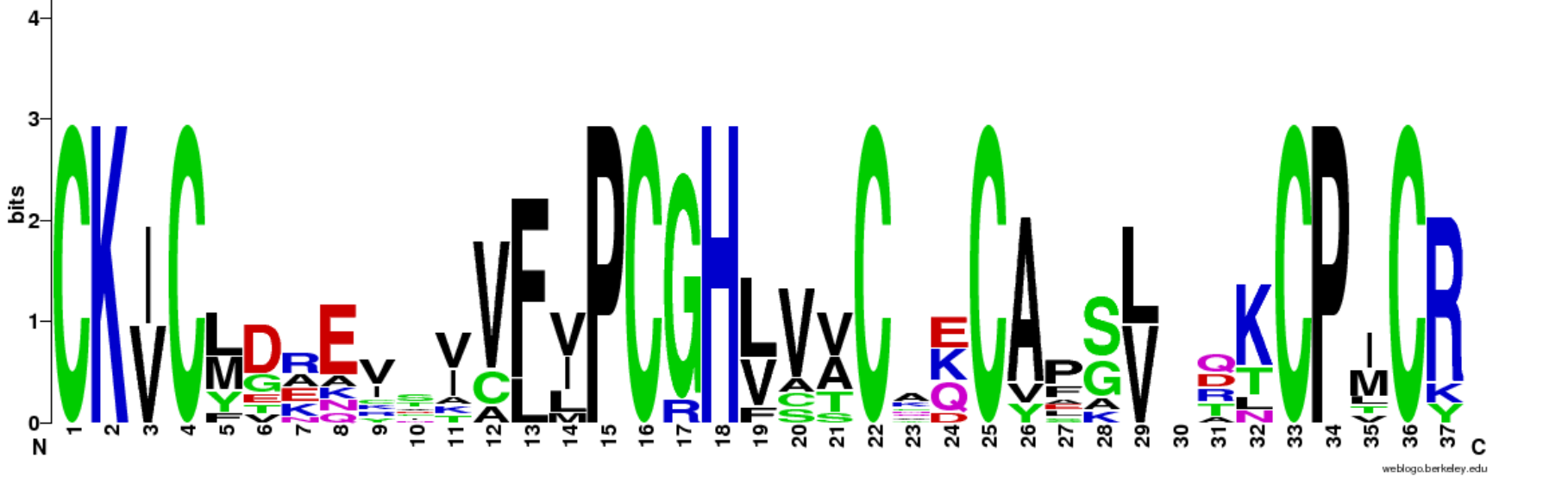
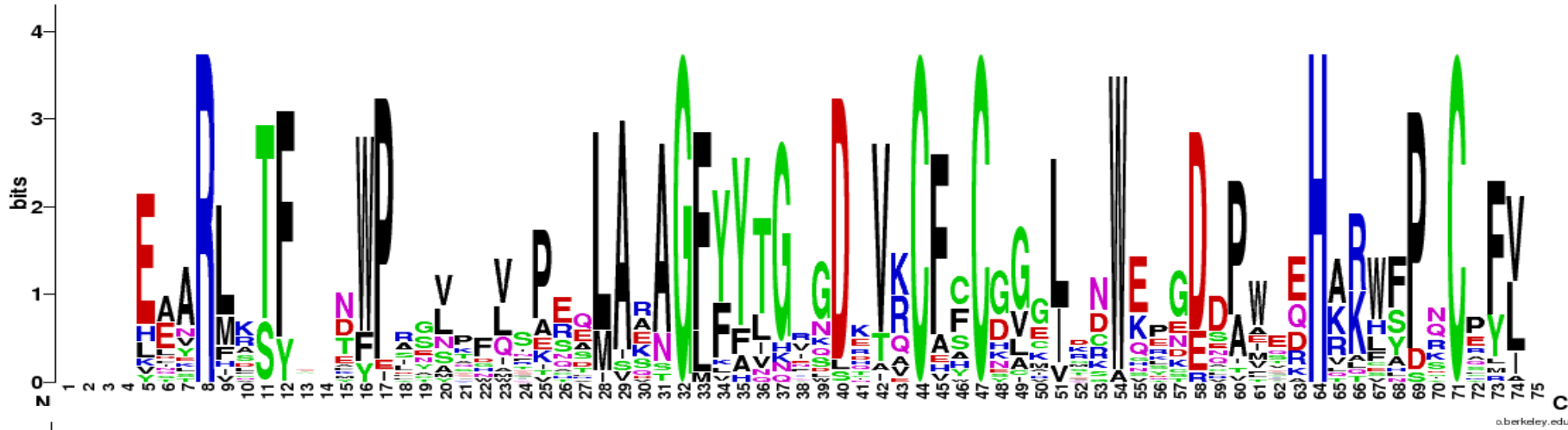
许多报告说明, 与caspase结合的部位是BIR, 而RING主要在泛素化过程中起重要作用。

并且处于蛋白不同位置的BIR结构与不同的蛋白结合。

另外, IAPs也有其抑制剂 (antagonist)。该抑制剂能与IAPs结合, 将IAPs在特



IAPs蛋白的保守基序



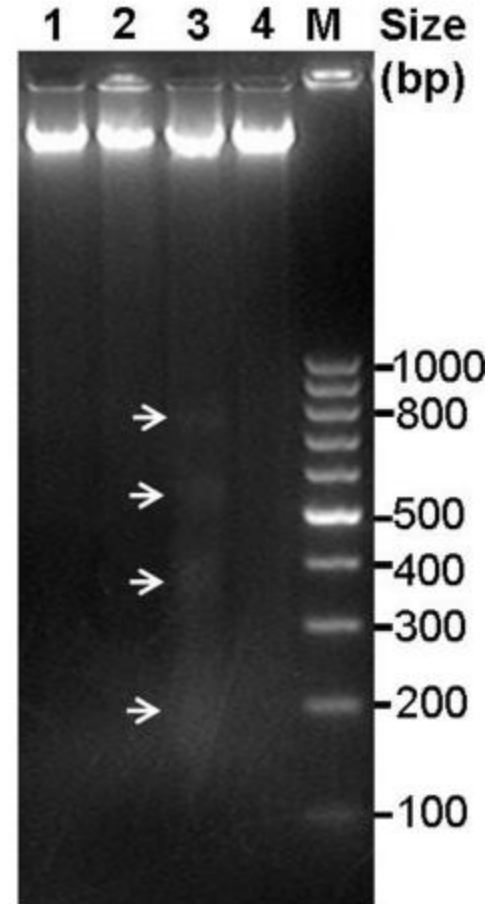
OPIAP

OPIap 来源于 *Orgyia pseudotsugata*, 在动物细胞中, 还是植物细胞中, 都发现该蛋白能抑制细胞凋亡。

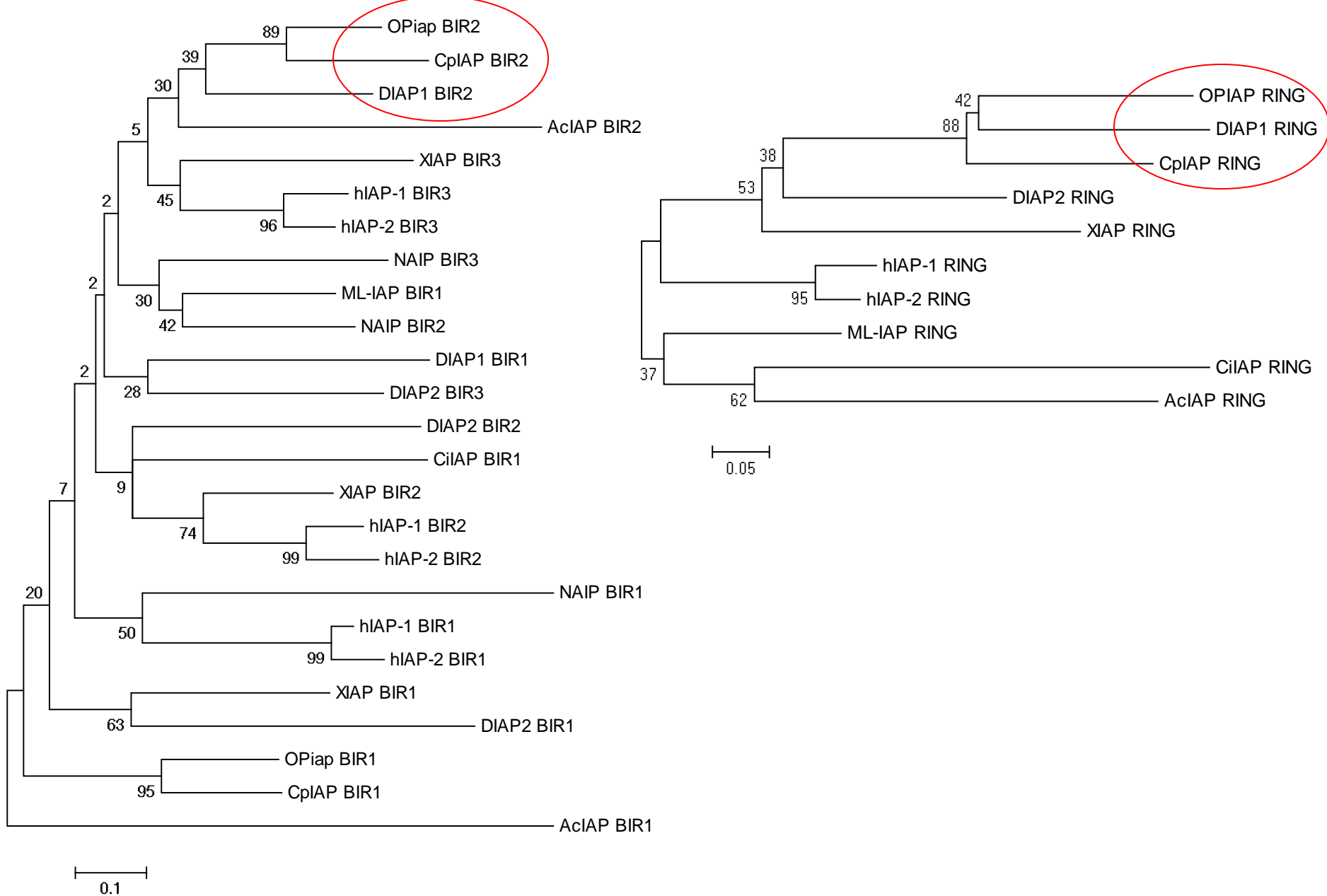


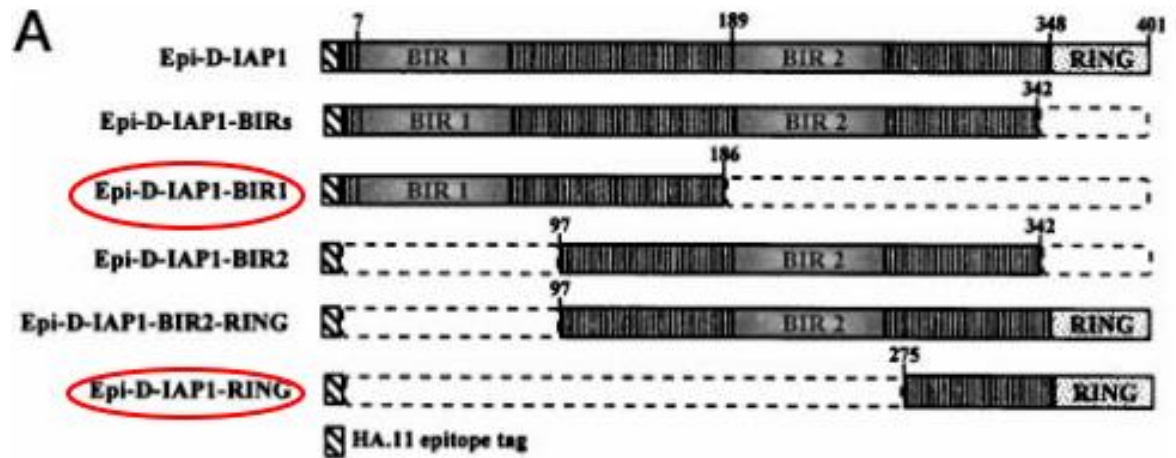
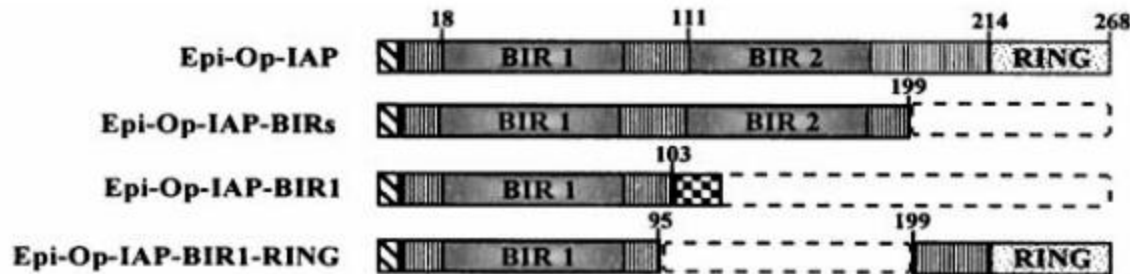
Transgenic cotton
(KB3)

Control
(z99668)



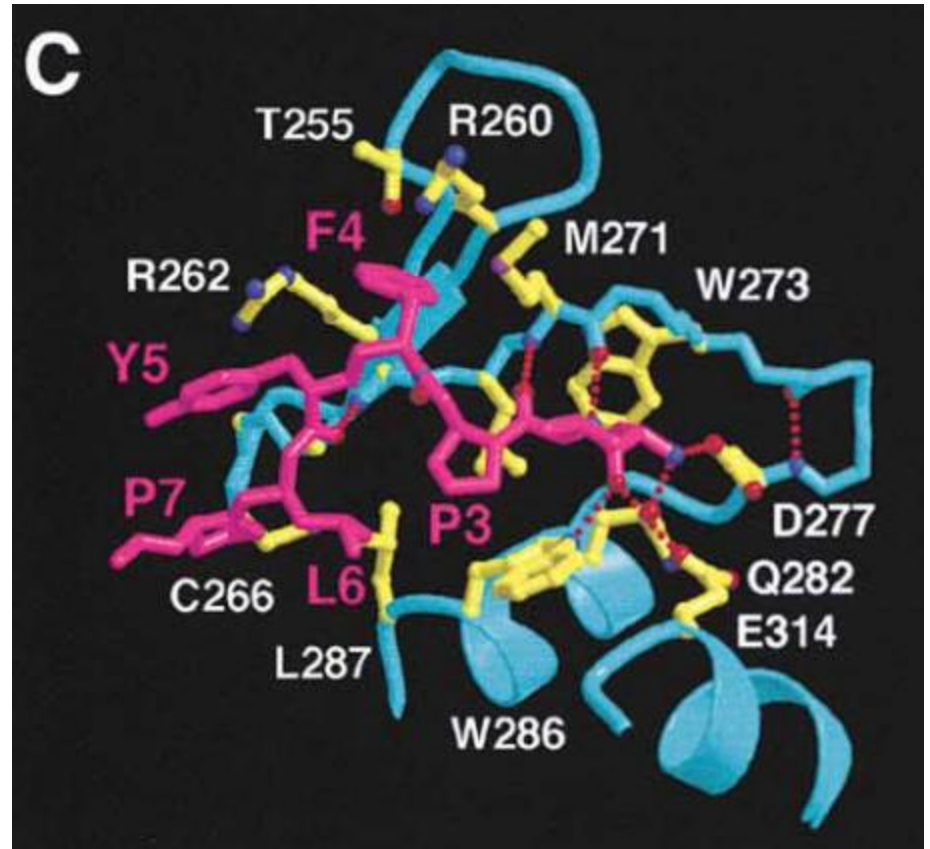
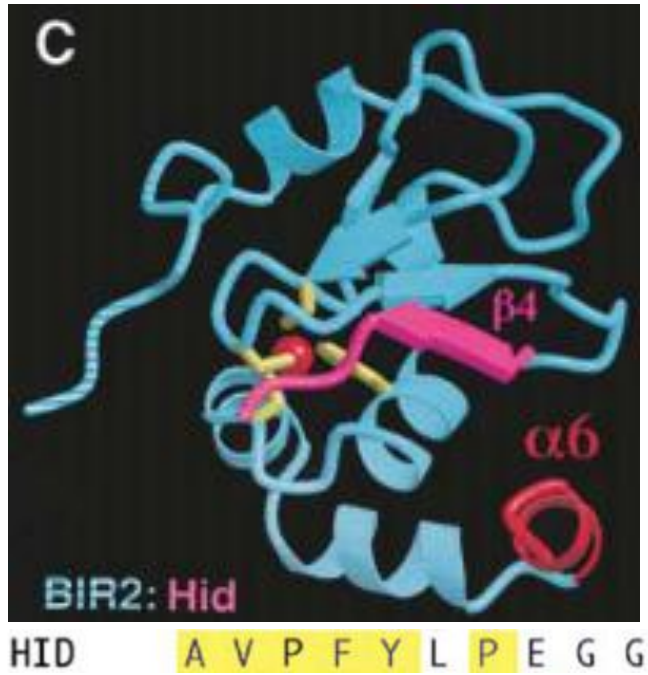
BIR和Ring结构的进化分析



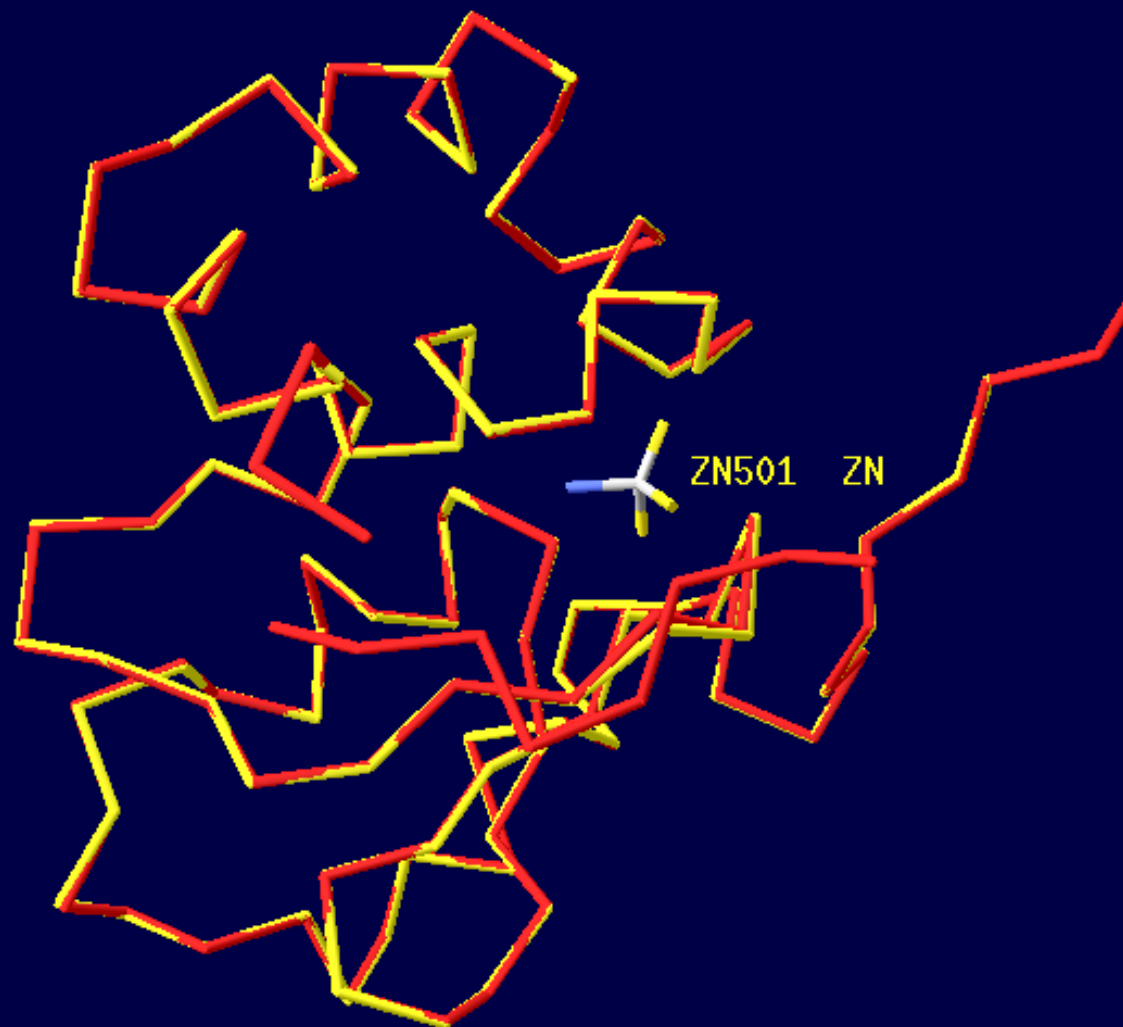


缺失了BIR2结构域后，OPIAP与DIAP分子抑制细胞凋亡的活性丧失。原因是无法与HID (head involution defective, Cell death protein W) 正常结合

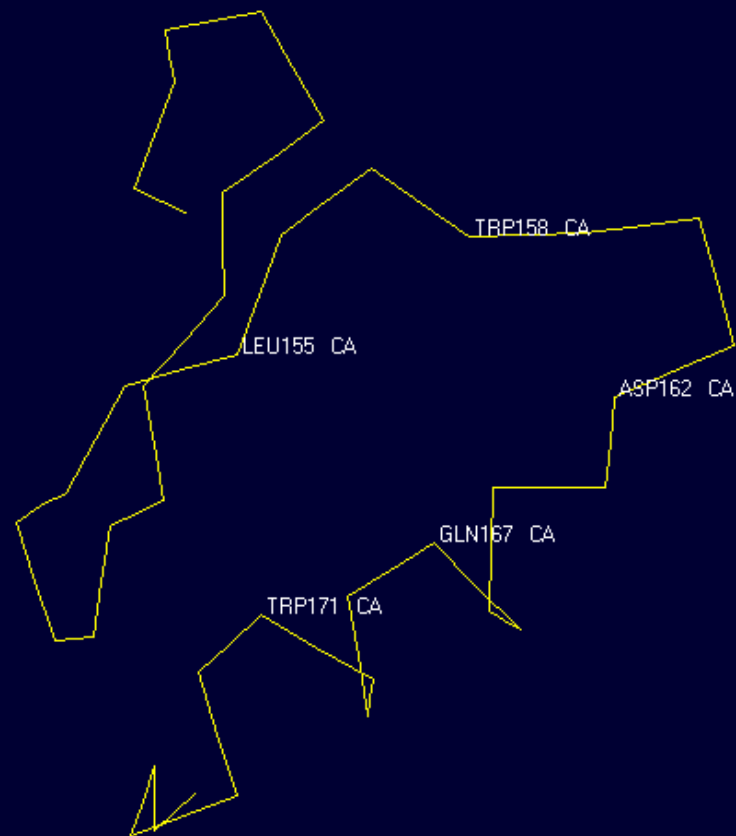
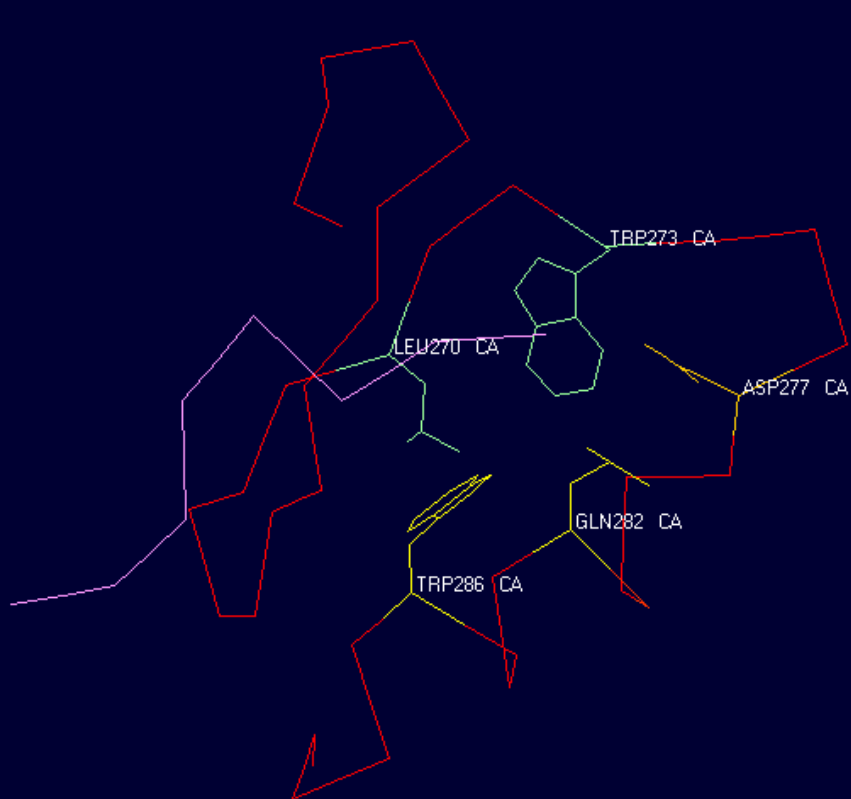
DIAP-BIR2 跟 HID 的互动



OPIAP结构预测



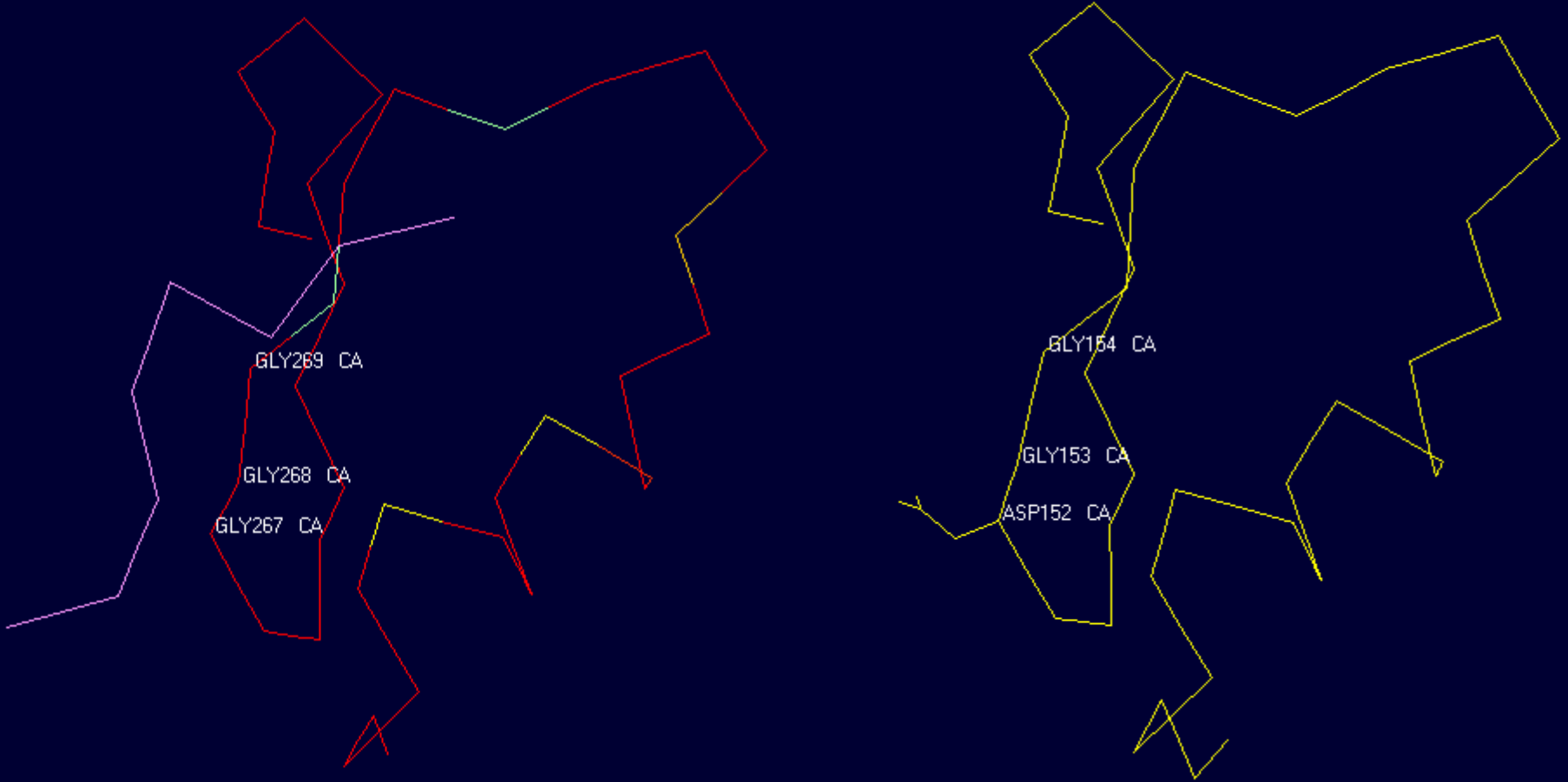
DIAP1-BIR2的Asp277 (D) , Gln282 (Q) , Trp286 (W) 与HID通过氢键结合。
 Leu270 (L) 和Trp273 (W) 也起到一定作用



OPIAP-BIR2_111-178
 DIAP-BIR2_226-293
 Consensus

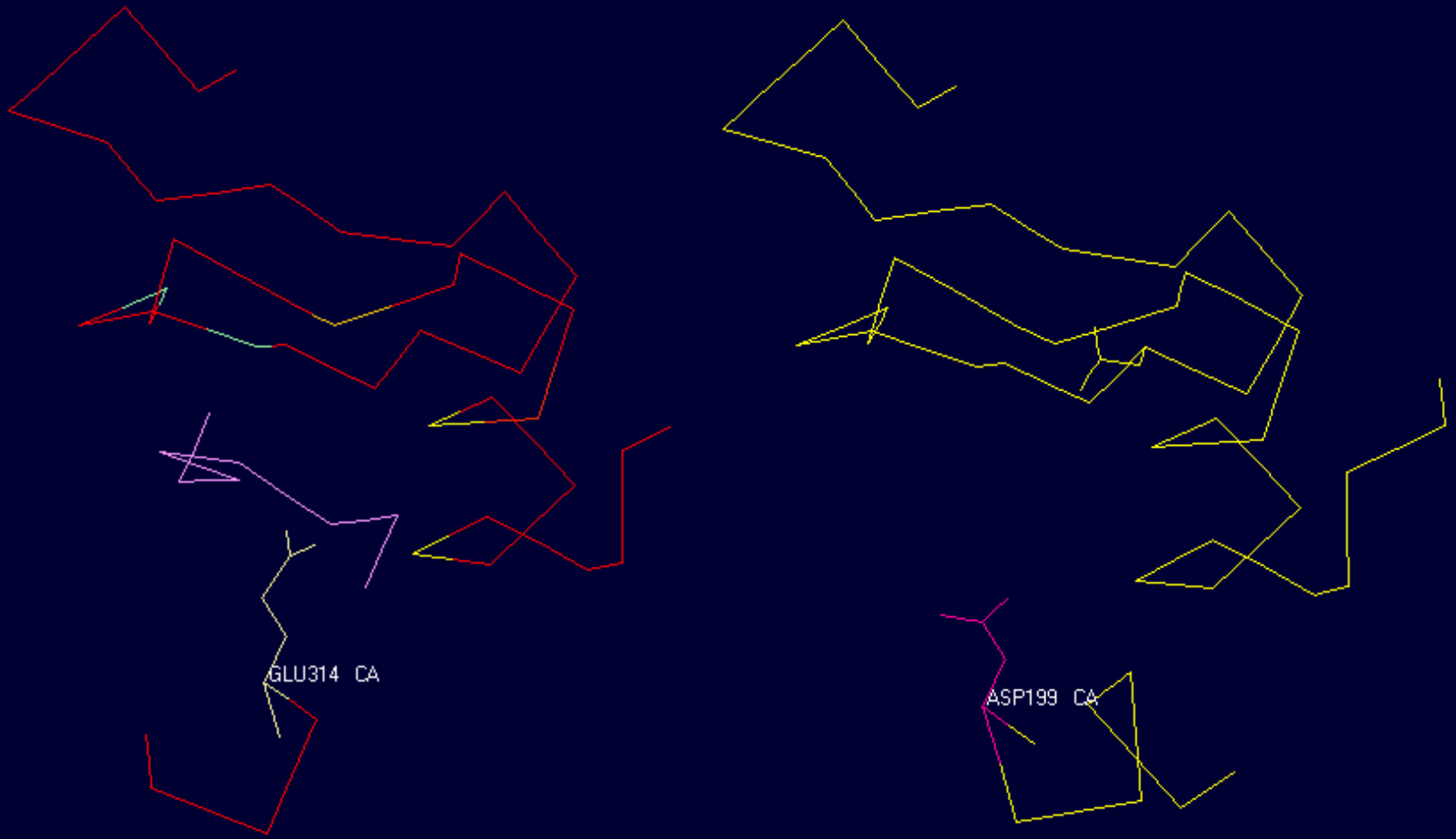
EAARLRRTFAEWPRGLKQRPEELAEAGFFYTGGDKTRCFCCDGGGLKDWEPDDAPWQQHARWYDRCEY
 .TARLRRTFAEWPRNLKQKPHQLAEAGFFYTGVGDRVRCFSCGGGLMDWINDNDEPWEQHALWLSQCRF
 arlrtrf wpr lkq p laeagffytg gd rcf c ggl dw d pw qha w c

DIAP-BIR2的Gly267, Gly268, Gly269因为没有侧链, 可能为HID的结合提供了一定的空间。



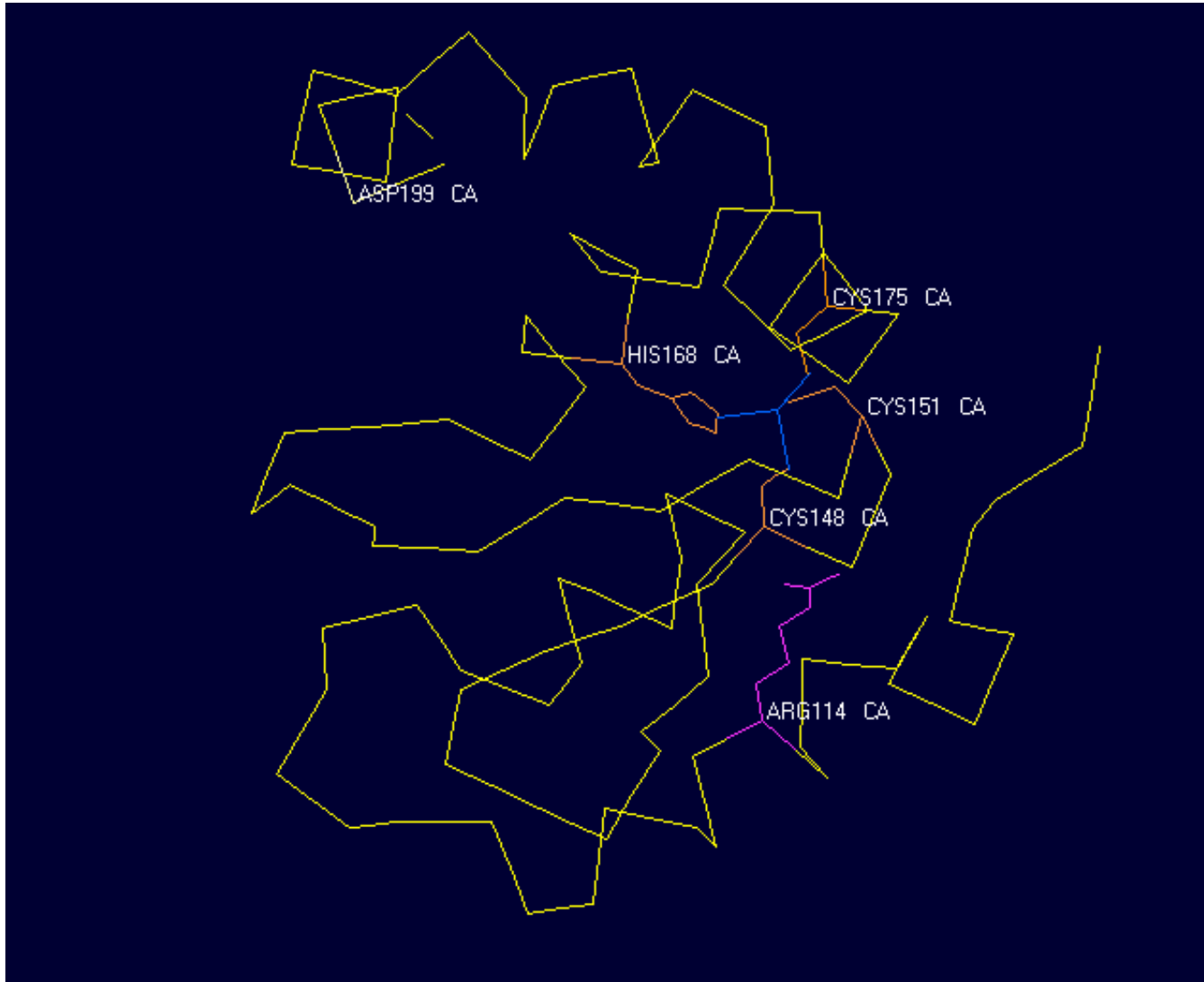
OPIAP-BIR2_111-178	EAARLRRTFAEWPRGLKQRPEELAEAGFFYTGGDKTRCFCCDGGGLKDWEPPDAPWQQHARWYDRCEY
DIAP-BIR2_226-293	.TARLRRTFAWPRNLKQKPHQLAEAGFFYTGVGDRVRCFSCGGGLMDWVNDNDEPWEQHALWLSQCRF
Consensus	arlrtrf wpr lkq p laeagffytg gd rcf c ggl dw d pw qha w c

DIAP-BIR2多出来的 $\alpha 6$ 螺旋上的E314为与HID结合部位提供了负电荷（还有Asp277），并且它能与HID通过氢键结合。



OpIAPBIR2

114A ↓ EAARLRRTFAEWPRGLKQRPEELAEAGFFYTGGQDKTRCFCCDGGGLKDWEPPDDAPWQQQHARWYDRCEYVLLVKGRDFVQRV
148A ↓
168A ↓
Δ(174-190)



Domagoj Vucic 1998

总结

通过进化分析，OPIAP 与 DIAP 1在进化树上亲缘关系接近，并且文献报道他们的作用相似。因此，选择DIAP作为研究OPIAP的参考。

以DIAP为模板，成功预测出OPIAP-BIR2的空间结构。

通过结构分析，发现OPIAP和DIAP1与HID结合的关键位点十分保守。

结论：OPIAP 与 DIAP1 的作用机理相似。OPIAP通过特定的氨基酸位点与HID结合。即OPIAP的Leu155，Trp158，Asp62，Gln167和Trp171通过氢键与HID结合。

Asp162和Asp199为结合提供了负电荷的环境，并且，Asp199（多出来的 α 螺旋）能与HID通过氢键结合，而且还是非常重要的位点。

欢迎大家批评指正!

thanks!