

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

ФАКУЛЬТЕТ БИОИНЖЕНЕРИИ И БИОИНФОРМАТИКИ

Реферат по предмету «Биоинформатика», на тему:

Эволюция структур. Примеры

Работу выполнила:

Мельничук А.В.,

402 группа

Москва, 2014 г.

Оглавление

| | | |
|------|---|----|
| I. | Введение | 3 |
| II. | Обсуждение | 4 |
| | II.1 Примеры эволюции белковых структур | 6 |
| III. | Выводы | 17 |
| IV. | Список литературы | 18 |

I. Введение

Если проследить путь эволюции, то можно сделать довольно интересный вывод, который свидетельствует о том, что пространственная структура белка намного больше сохраняется в процессе эволюции, нежели аминокислотная последовательность. [1]

В 1950 году двум ученым [2] удалось установить общие черты пространственных структур различных белков:

1. Величины валентных углов, а также длины связей всех пептидных групп - одинаковы.
2. Все атомы пептидной группы расположены в одной плоскости, а также пептидная группа, предпочтительно, находится в транс-конфигурации.
3. Полипептидная цепь полностью насыщена водородными связями.
4. Двухгранные углы вращения вокруг связей N-C α и C α -C отвечают минимумам торсионных потенциалов, а расстояния между всеми валентно не связанными атомами превышают суммы ван-дер-ваальсовых радиусов.
5. Конформационные состояния всех звеньев полипептидной цепи эквивалентны.

Проанализировав большой экспериментальный материал по пространственным структурам фибриллярных, глобулярных белков и синтетических пептидов, авторы [2] пришли к заключению об их структурной общности и сформулировали гипотезу, согласно которой α -спираль и складчатая β -структура имеют фундаментальное значение в пространственной организации белковых молекул и что структуры фибриллярных, глобулярных белков и синтетических пептидов могут быть описаны с помощью небольшого числа канонических форм - некоторых структурных блоков (доменов).

Эволюция белковых молекул была направлена на ускорение фолдинга: слишком долгое сворачивание правильной пространственной структуры является признаком древности белка, тогда как более поздние формы обычно короче и сворачиваются быстрее. Данное направление молекулярно-белковой эволюции, скорее всего, не единственное. А

также до сих пор в эволюции белковых структур многое остается неизвестным.

Архейные белки и белки, которые можно обнаружить в многоклеточных организмах, со временем тратили на сворачивание всё меньше времени. И одним из факторов такого ускорения оказалось, по-видимому, укорочение полипептидной цепи. То есть древнейшие белки были более громоздкими и использовали более долгие схемы сворачивания. [3]

Вполне возможно, что данный вывод был оправдан на заре жизни: белкам приходилось перестраховываться, чтобы случайно не свернуться неправильно. Потом, с развитием клеточной жизни, белковые молекулы оказались в более комфортных условиях, которые позволяли свернуться быстро и точно. Не следует забывать и о дополнительных клеточных механизмах, которые помогают правильному белковому фолдингу и исправят, в случае чего, ошибочную конформацию (как это делают шапероны). Наиболее вероятно, что разные формы молекул как раз и произошли из-за того, что белки постоянно искали способ быстрого сворачивания. [3]

II. Обсуждение

К изменению структуры белков приводят далеко не все мутации аминокислотного состава, но иногда замена одной аминокислоты может привести к полному изменению структуры. Изучение вопроса перестройки структур белков может сильно улучшить структурную классификацию.

В статье [1] автор утверждает, что существует два основных типа классификации белковых структур:

1. Фенетическая классификация (учитывается только структурное сходство белков);
2. Филетическая классификация (учитываются эволюционные взаимодействия между белками).

Но, исходя из того, на чем базируются данные классификации, можно утверждать, что наилучшей классификацией является филетическая, так как структуры белков могут существенно изменяться

в процессе эволюции, отсюда и возникает противоречие между классификациями.

Для решения такого противоречия, автор статьи [1] предлагает два возможных подхода:

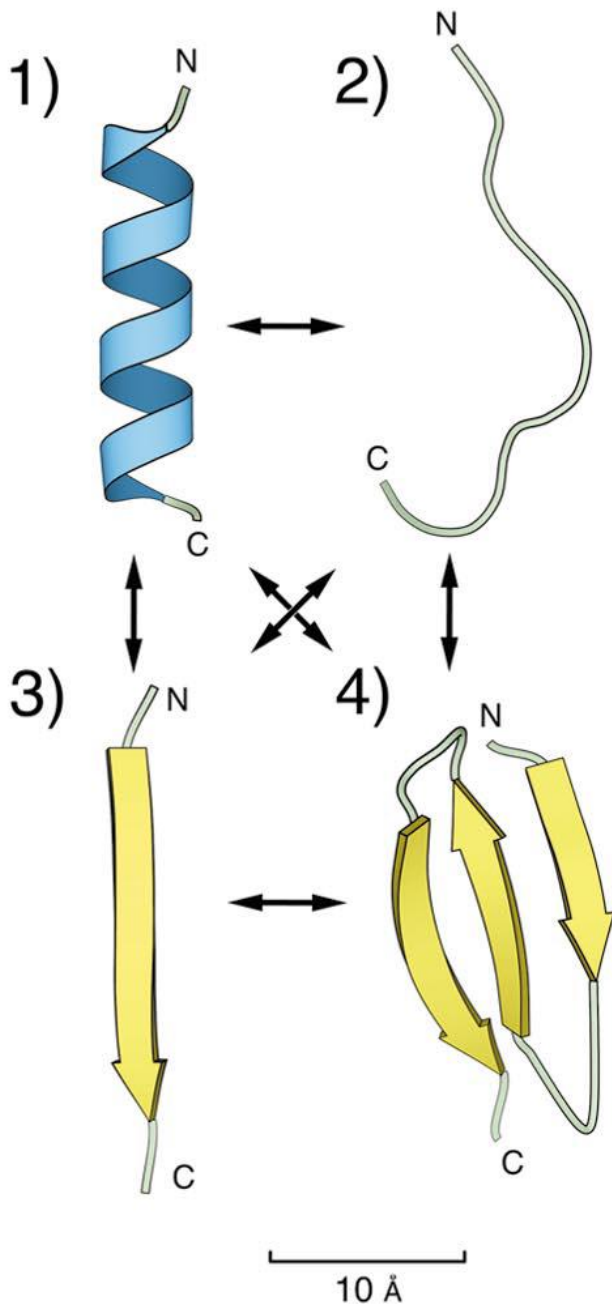
1. Изменить само определение фолда, чтобы соединить различия между гомологичными белками;
2. Признать, что гомология и структурное сходство могут идти разными путями, несмотря на то, что они сильно взаимосвязаны друг с другом.

Отсюда следует, что структурная классификация белков не может быть и филогенетической, так как должны учитываться не только эволюционные взаимодействия между белками, но и сам процесс эволюции структуры. Большой проблемой филогенетической классификации является то, что со временем утрачивается эволюционный сигнал. Если перестройка структуры белка произошла относительно недавно, тогда эволюционный сигнал между белками еще можно проследить, но если сигнал утерян, то вряд ли получится эволюционно связать белки различных структур.

Также можно заметить, что классификация структур, учитывающая их эволюционную историю, будет похожа на функциональную классификацию, в которой множество различных белковых укладок могут быть использованы для выполнения одинаковых функций. [4]

II.1 Примеры эволюции белковых структур

1. Вставка/удаление/замена структурного элемента



Вставки и делеции (инделлы) вместе с единичной заменой аминокислотного остатка являются наиболее распространенными событиями в эволюции белка. Однако инделлы происходят гораздо реже, чем замены, но при этом именно инделлы предлагают путь, который может привести к изменению белковой структуры.

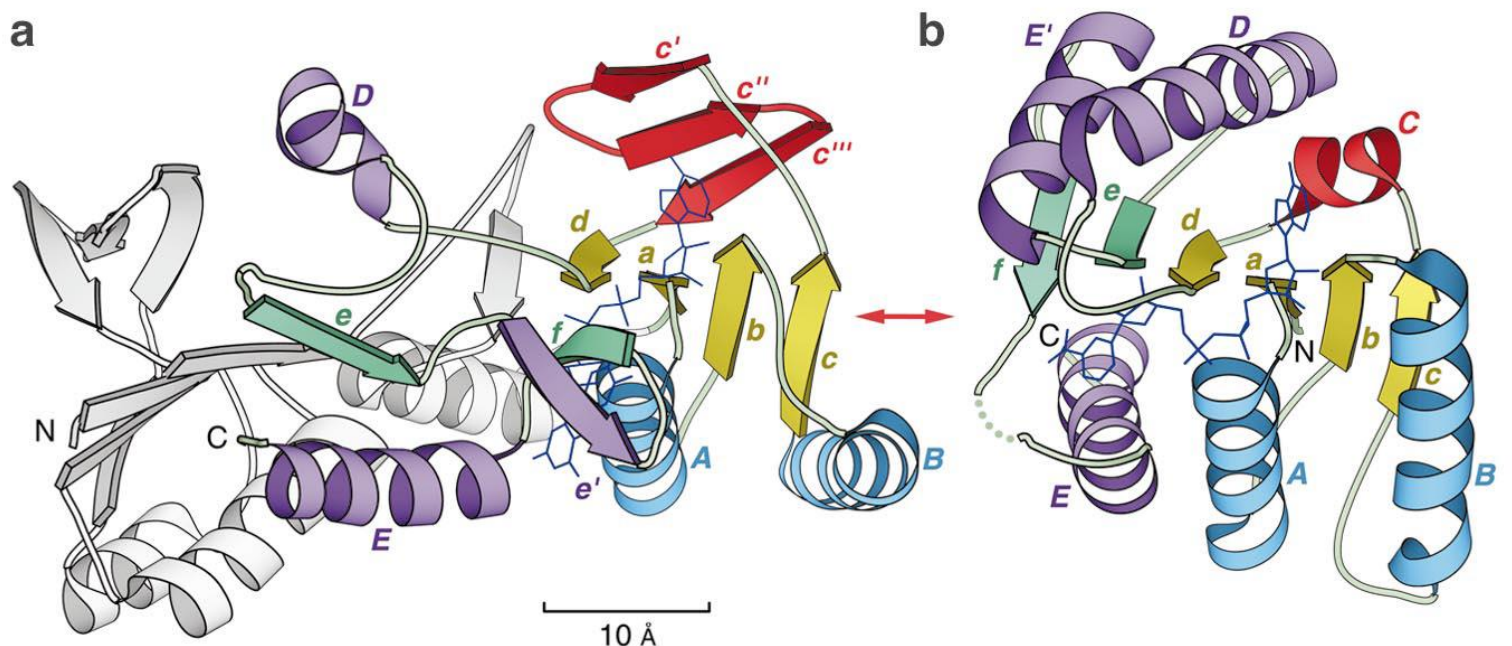
На рисунке 1 представлены возможные варианты замен одного вторичного структурного элемента другим.

Пример замены 3-тяжевого β -меандера из структуры NADH пероксидазы на α -спираль из структуры лактат дегидрогеназы (или наоборот) показан на рисунке 2.

Данный пример также интересен тем, что 3-тяжевой β -меандер является основой структуры Россмана.

В образовании гидрофобного ядра могут участвовать элементы структуры, в этом случае делеции остатков могут привести к превращению спирали/листа в петлю/неструктурированный участок или листа в спираль. Благодаря таким механизмам потеря энергии сводится к минимуму (именно такой пример показан на рисунке 2).

Рис.1 Возможные замены вторичных структурных элементов: (1) α -спираль, (2) неструктурированный участок, (3) β -тяж (β -лист), (4) 3-тяжевой β -меандер. [1]



| | | | | | | |
|-----|------|----------|---|------------|-------------|-----------|
| | | a | A | b | B | c |
| (a) | 1npx | 149 | VNN VVIGSGYIG EAAEA FAKAG --KKVT VID ILDRPLGVYLDKEFTDVLTEEMEA-----NN IT | | | |
| (b) | 1ldn | A20 | GAR VVIGAGFVG ASYV FALMNQG IADEIVL LIDA -----NESKAIGDAMDFNHGKVFAPKPVD IW | | | |
| | | | c' | c'' | c''' | d |
| (a) | 1npx | 208 | IATGETVERYEGDGRVQKVVTDKNAY DADLVV VAVGVRP----- NTAWLKGTLE LHPNGLIK | | | D |
| (b) | 1ldn | A80 | HGDYD-----DCR DADLVV ICAGANQKPGETRLDLVDK NIAIFRSIVES ----- | | | |
| | | | C | e | e' | f |
| (a) | 1npx | 265 | TDEY M RTSEPDV FAVGD --ATLI KYN -----PADTEVN IA ----LAT NARKQGR FAVKN LEE 315 | | | E |
| (b) | 1ldn | A124 | --- V MASGFQGL FLV ATNPVDILTYATWKFSG L PHERVIGSG (85) YYGIAMGLAR VTRAIL LHN A265 | | | E' |

1npx - NADH Peroxidase

1ldn Lactate Dehydrogenase

Рис.2 Пример замены одного одного вторичного структурного элемента другим. а - структура NADH пероксидазы (1npx), b — структура лактат дегидрогеназы (1ldn).

Вставки/делеции изображены зеленым или фиолетовым цветом. Красный - структурное изменение. Пунктиры показывают долгие вставки или неструктурированные участки. Цвет письма соответствует цвету вторичного элемента структуры. Красный, оранжевый, черный, и голубой цвета символизируют четкую эволюционную связь, возможную эволюционную связь, отсутствие соответствия и структурное изменение в пределах той же самой молекулы белка, соответственно. [1]

Следующий пример не менее интересен. На рисунке 3 изображены структуры бактериальной люциферазы и нефлуоресцирующего флавопротеина протобактерий.

Люцифераза складывается в структуру – TIM-баррель [5]. Эта структура состоит из 8 αβ субъединиц. В структуре нефлуоресцирующего флавопротеина наблюдается делеция 90 остатков, и чтобы закрыть

гидрофобное ядро образуется один β -лист в антипараллельной конформации, вместо двух $\alpha\beta$ субъединиц и одной α -спирали.

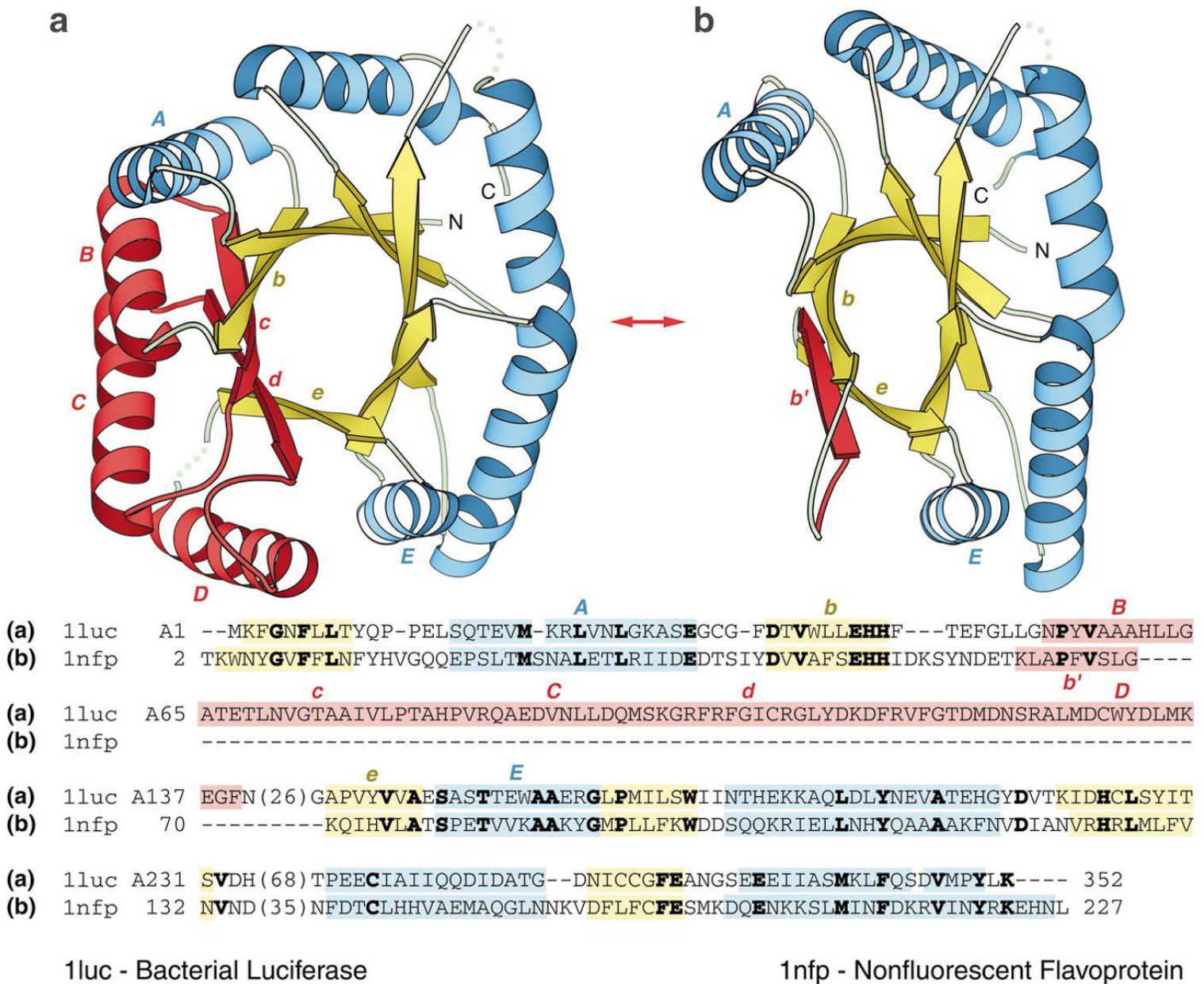
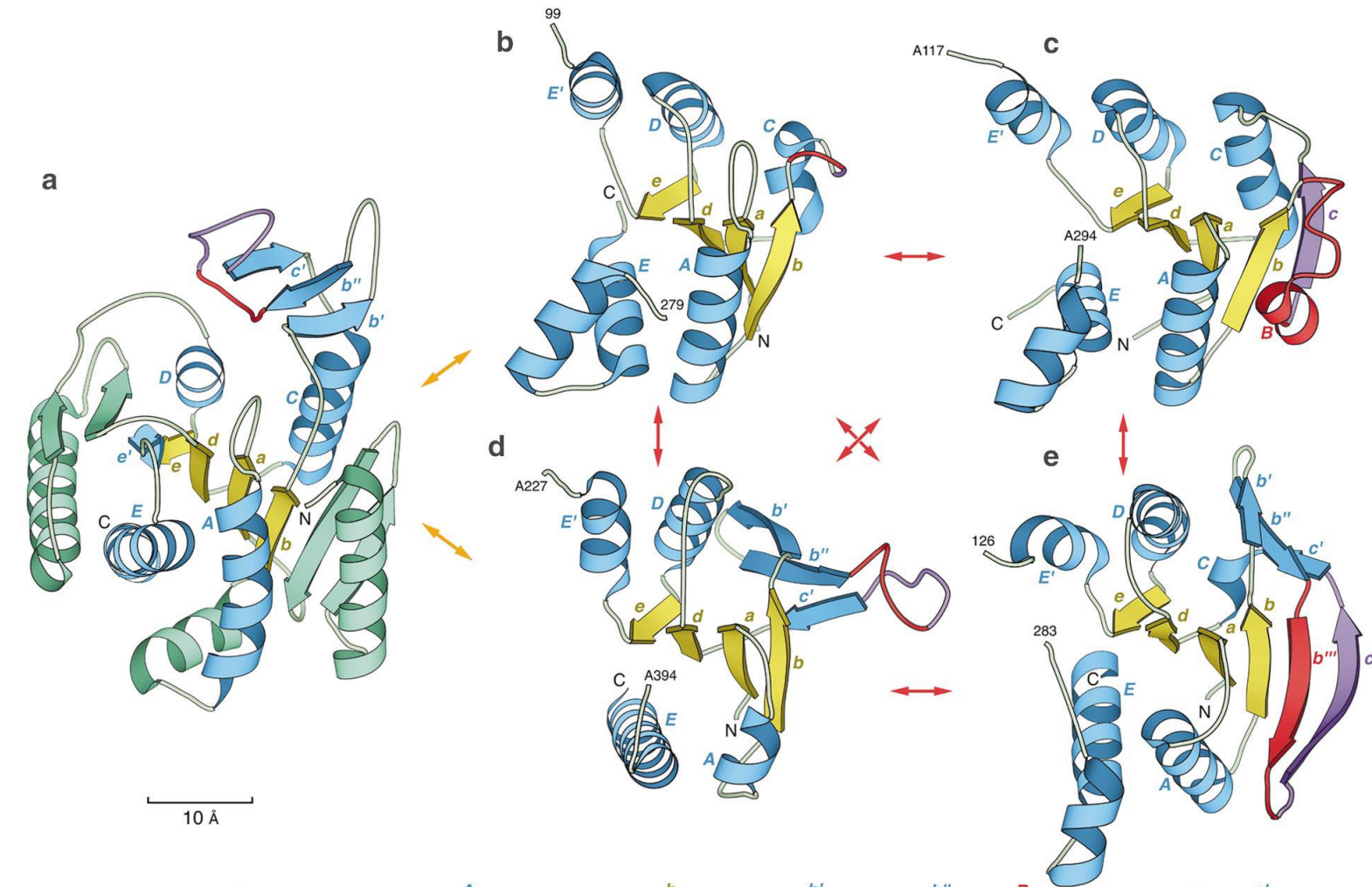


Рис.3 Пример индела в процессе эволюции. а - структура бактериальной люциферазы (1luc), б — структура не флуоресцирующего флавопротеина (1nfp). [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

Флавопротеин и люцифераза являются гомологами и имеют 30% сходство аминокислотной последовательности (выравнивание см. на рис.3). Из рисунка 3 видно, что структуры очень схожи, но все же структуру флавопротеина следовало бы отнести к отдельному типу структур. Между тем, данную структуру все равно относят к модифицированному TIM-баррелю [6].

Так же поступают и с другими белками, имеющими инделы разного рода в $\alpha\beta$ баррелях, например енолаза и целлулаза. Обычно, инделы не такие длинные, как в случае флавопротеина, их длина составляет от 1 до 5 остатков, а даже если большие инделы и происходят, то, как правило, на концах белка.



| | | | | | | | | | |
|-----|------|----------|--|----------|-----------|------------|----------|----------|-----------|
| | | a | A | b | b' | b'' | B | c | c' |
| (a) | 2ctc | A58 | NRPAI W IDL G IHS R EW-ITQAT G VWF A KK F T E DY G Q (9) S M D I F L E I V T (14) WRK T R S V T S S S L C V G V D A N R N W D A G F --G K A G A S S S P C S E T Y H G K Y A N S E V | | | | | | |
| (b) | 2dln | A1 | MTDK I AV L L G G T S A ER V SL N S G AA V LAG L R E GG----- I D A Y P V D P K | | | | | | |
| (c) | 1bnc | A1 | MLDK I V I A N -----R G E I A L R I L R A C K E L G ----- I K T V A V H S S ----- A D R D L K H V L ----- L A E T V C I G P A S V K S Y L | | | | | | |
| (d) | 1auv | A114 | --R V L L L V I D E P H-----T D W A K Y F K G K K I H G E I --- D I K V E Q A E F S----- D L N L V A H A N -- G G F S V D M E V L R N----- G V K V V R----- | | | | | | |
| (e) | 1gsa | 2 | -- I K L G I V M D P I A N I - N I K D S S F A M L L E A Q R R G ----- Y E L H Y M E M G ----- D L Y L I N----- G E A R A H T R T L N V K Q N Y E E W F S F V G E Q D L----- | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-----|------|----------|--|----------|----------|-----------|----------|
| | | C | d | D | e | e' | E |
| (a) | 2ctc | A175 | E V K S I V D F V K D H G N F K A F L S I H S Y S Q L (47) Q A S G S I D S Y N Q G I K Y S F T F E L R D T G R Y G F L L --- P A S Q I I P T A Q E T W L--- G V L T I M E H T L N N-- A307 | | | | |
| (b) | 2dln | A44 | -- E V D V T Q L K S M G F Q K V F I A L H G R G ----- G E D G T L Q G M L E L M G L P Y T G S G V M A S A L S M D K L (180) S H S L V P M A R Q A G M S F S Q L V V R I L E L A D---- A306 | | | | |
| (c) | 1bnc | A62 | N I P A I I S A A E I T G A V A I H P G Y G F L----- S E N A N F A E Q V E R S G F I F I G P K A E T I R L M G D K V (176) - Q V E H P V T E M I T G V D--- L I K E Q L R I A A G Q P - A320 | | | | |
| (d) | 1auv | A177 | ----- S L K --- P D F V L I R Q H A F S M A R --- N G D Y R S L V I G L Q Y A G I P S I - N S L H S V Y N F C D K P (167) - L I G D H Q D E D K Q L----- I V E L V V N K M A Q A-- A417 | | | | |
| (e) | 1gsa | 76 | ----- P L A D--- L D V I L M R K D P P F D T E --- F I Y A T Y I L E R A E E K G T L I V - N K P Q S L R D C N E K L (160) S P T C I R E I E A E F P V S --- I T G L M L D A I E A R L Q 314 | | | | |

2ctc - Carboxypeptidase A 2dln - Dala-Dala Ligase 1bnc - Biotin Carboxylase 1auv - Synapsin 1gsa - Glutathione Synthase

Рис.4 Структурные домены АТФ-грасп белков и цинк-карбоксидазы (укладка похожа на укладку Россмана). а — структура карбоксипептидазы А (2ctc), b - структура дала-дала лигазы (2dln), c — структура биотин карбоксилазы (1bnc), d — структура синапсина (1auv), e — структура глутатион синтазы. [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

Еще один пример индела в процессе эволюции см. на рисунке 4. Этот пример был обнаружен в суперсемействе АТФ-грасп, члены которого характеризуются наличием АТФ-грасп структурного мотива, связывающего АТФ [7] и имеющего сходство с Россмановской укладкой.

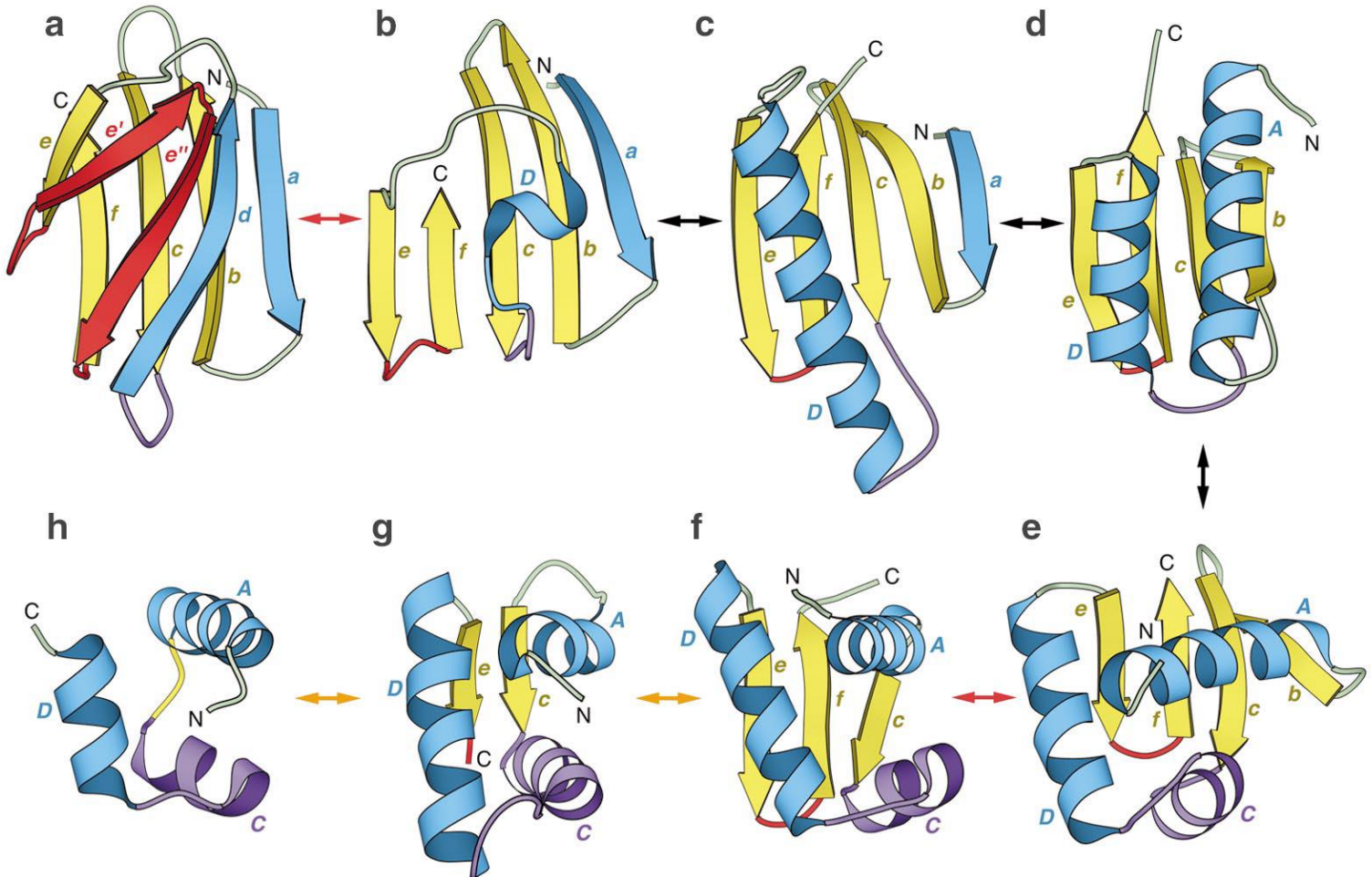


Рис.5 Гипотетический путь превращения белка, состоящего из β -листов в белок из α -спиралей. а – структура С-концевого домена бактериальной α -амилазы (1bpl), б – структура С-концевого домена G4-амилазы (2amg), с – структура g-субъединицы N-концевого домена глюкоген фосфорилазной киназы (1phk); д – структура N-концевого сигнального домена (1vhh); е – структура С-концевого домена белка CAP (1cgr); ф – структура N-концевого домена репрессора биотина (1bia); г – структура С-концевого домена рибосомального белка L11 (1fow); h – структура ДНК-связывающего домена рекомбиназы HIN (1hcr). [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

Гипотетический эволюционный путь изменения белковой структуры, состоящей только из β -листов, в структуру белка, состоящую только из α -спиралей (или наоборот), можно увидеть на рисунке 5.

2. Циклические перестановки

Довольно часто концы белка в структуре располагаются рядом друг с другом, что может приводить к циклическим перестановкам, путем сшивки существующих концов и образования новых в другом месте. В основном циклические перестановки не влияют на структуру белка, но совершенно изменяют топологию и первичную последовательность, что усложняет построение выравниваний этих белков.

C2-домен

C2-домен имеет структуру β -сендвича, иммуноглобулин-подобную топологию. Такой домен обнаружен в белках, участвующих в передаче сигнала. C2-домен способен связывать ионы кальция. [1]

На рисунке 6 показан пример циклической перестановки β -тяжа в C2-доме у белков синаптотагмин 1 и фосфолипаза D.

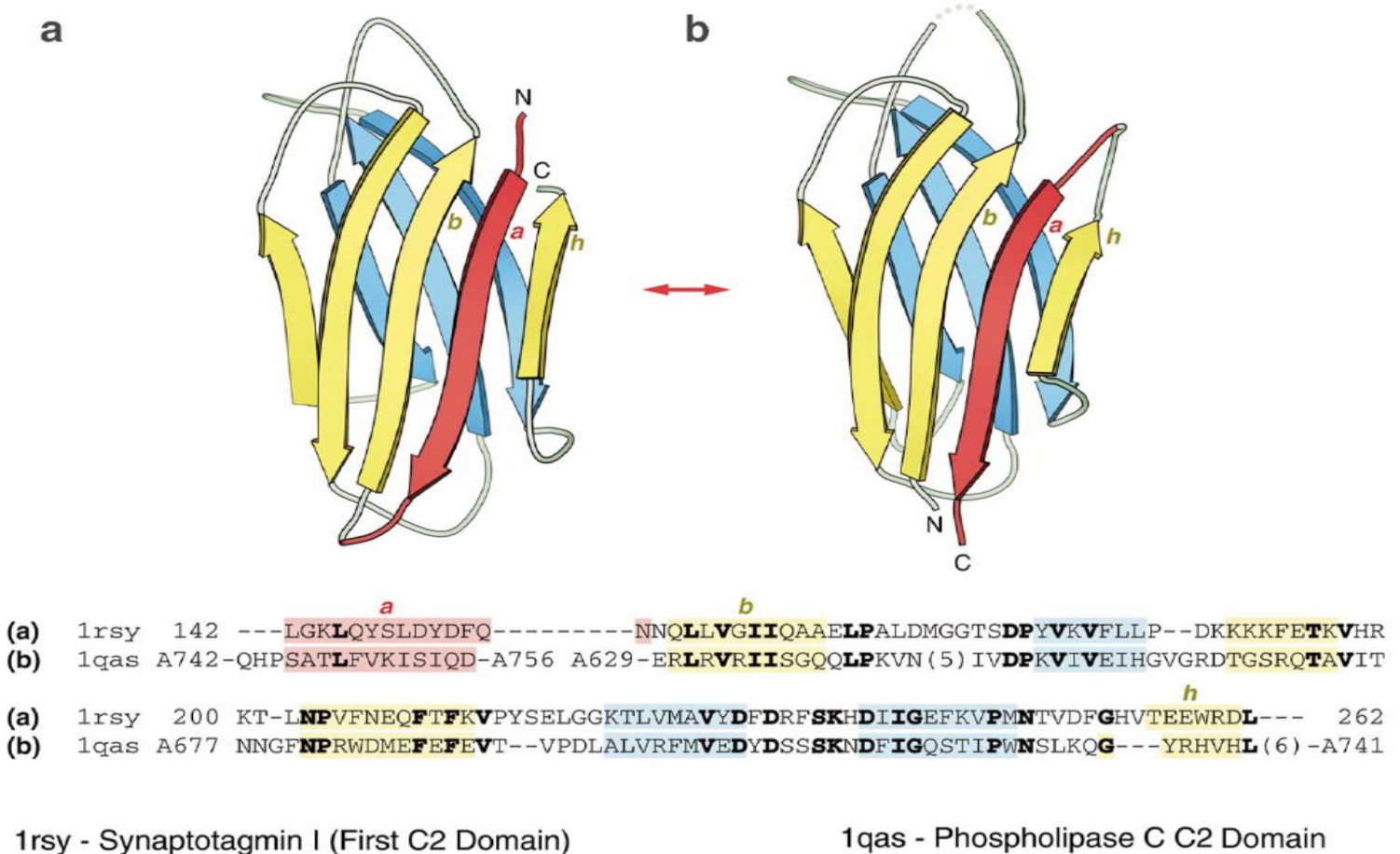


Рис.6 Пример циклических перестановок (C2-домен). а – структура синаптотагмина 1 (1rsy), b – структура фосфолипазы D (1qas). [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

Метилтрансферазы

У ДНК-метилтрансфераз обнаружен такой же механизм циклических перестановок, как и у сапозингов. [10]

На рисунке 8 приведен пример циклической перестановки, обнаруженный у ДНК-метилтрансфераз.

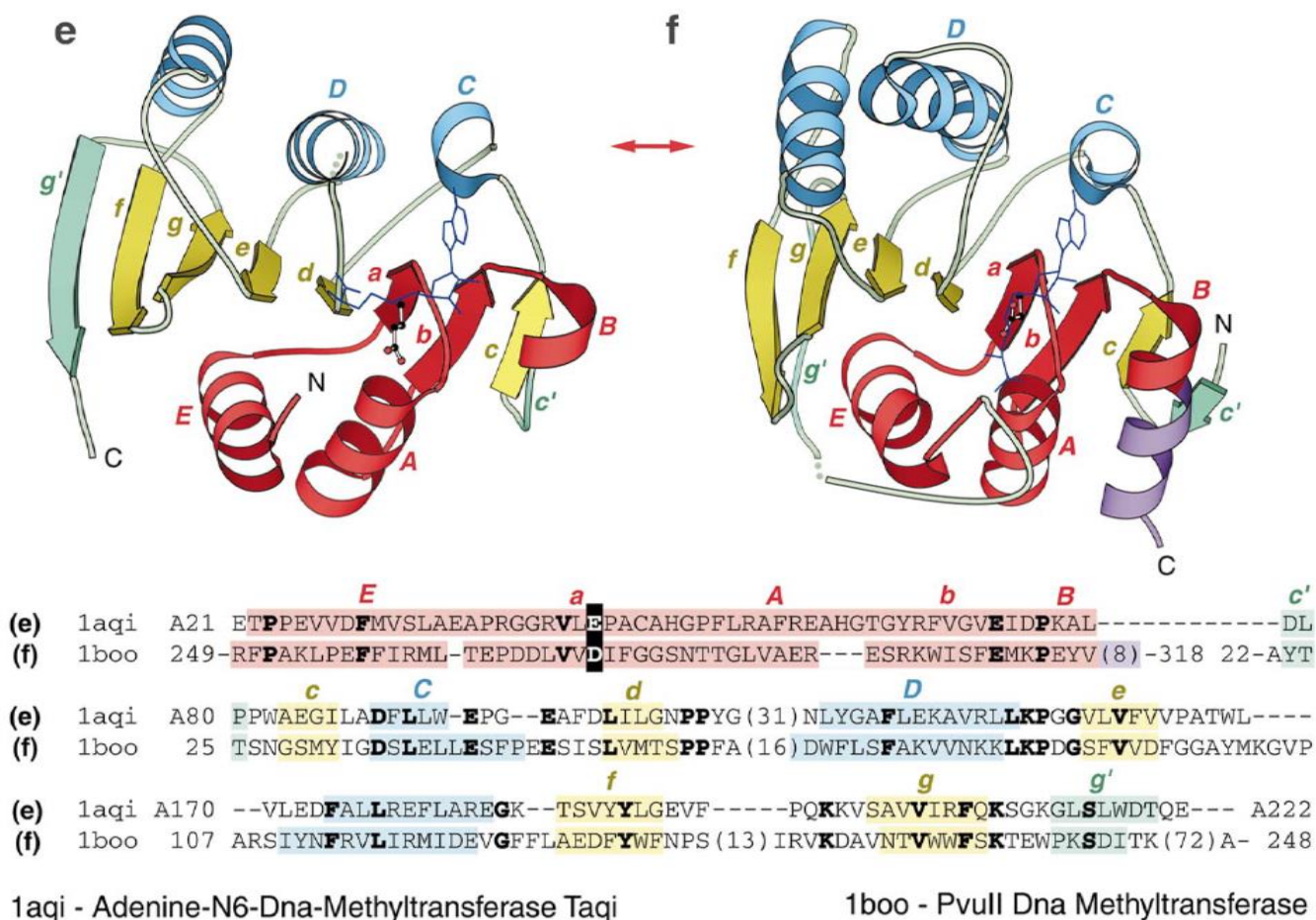


Рис.8 Пример циклических перестановок (Метилтрансферазы). а - структура аденин-N6-ДНК-метилтрансферазы Taqi (1aqi), b — структура pvull ДНК-метилтрансферазы (1boo). [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

Фосфатазы

Ни рисунке 9 показан пример циклической перестановки у I и II семейств фосфотирозиновых фосфатаз. Однако автор не утверждает, а всего лишь предполагает, что возможно имела место циклическая перестановка, так как механизм данной перестановки весьма сложен и не похож на стандартные. В этом примере произошло много больших

делеций и вставок, которые не характерны для циклических перестановок.

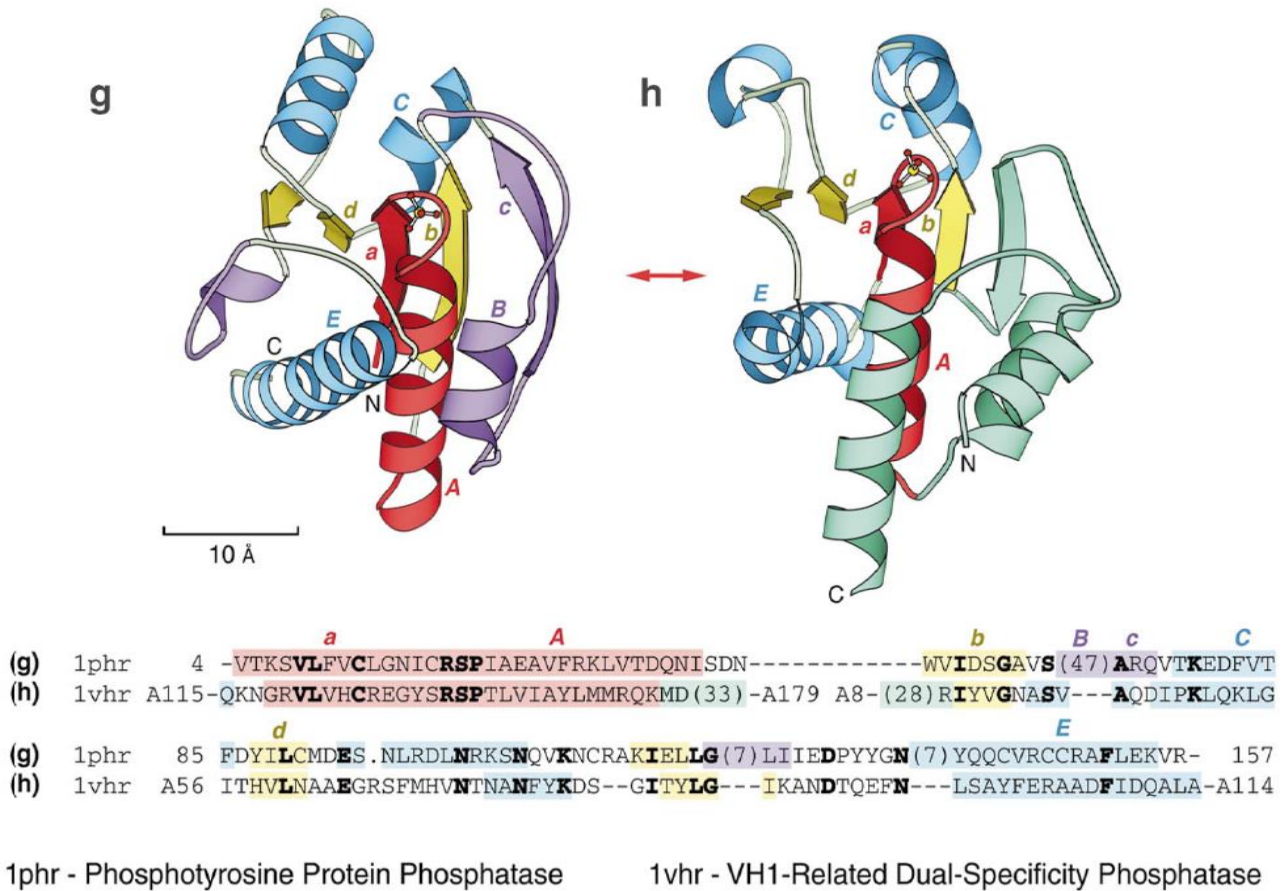


Рис.9 Пример циклических перестановок (Фосфатазы). g – структура фосфотирозин фосфатазы (1phr), h – структура VH1 связанной фосфатазы двойной специфичности (1vhr). [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

3. Вставка/удаление β -листов

Данный тип эволюционного изменения структуры нельзя отнести к инделам элементов вторичной структуры, описанных ранее, так как в этом случае изменяется составляющая β -листа.

Сами β -листы состоят из нескольких β -тяжей, связанных водородными связями. Чтобы вставить или удалить один тяж из такого листа необходимо разорвать водородные связи, что может сильно повлиять на структурное ядро белка.

На рисунке 10 изображен пример вставки β -листа, состоящего из 2 β -тяжей. Добавление тяжей приводит к увеличению внутреннего

пространства молекулы и возможности связываться с лигандами другой формы и размеров.

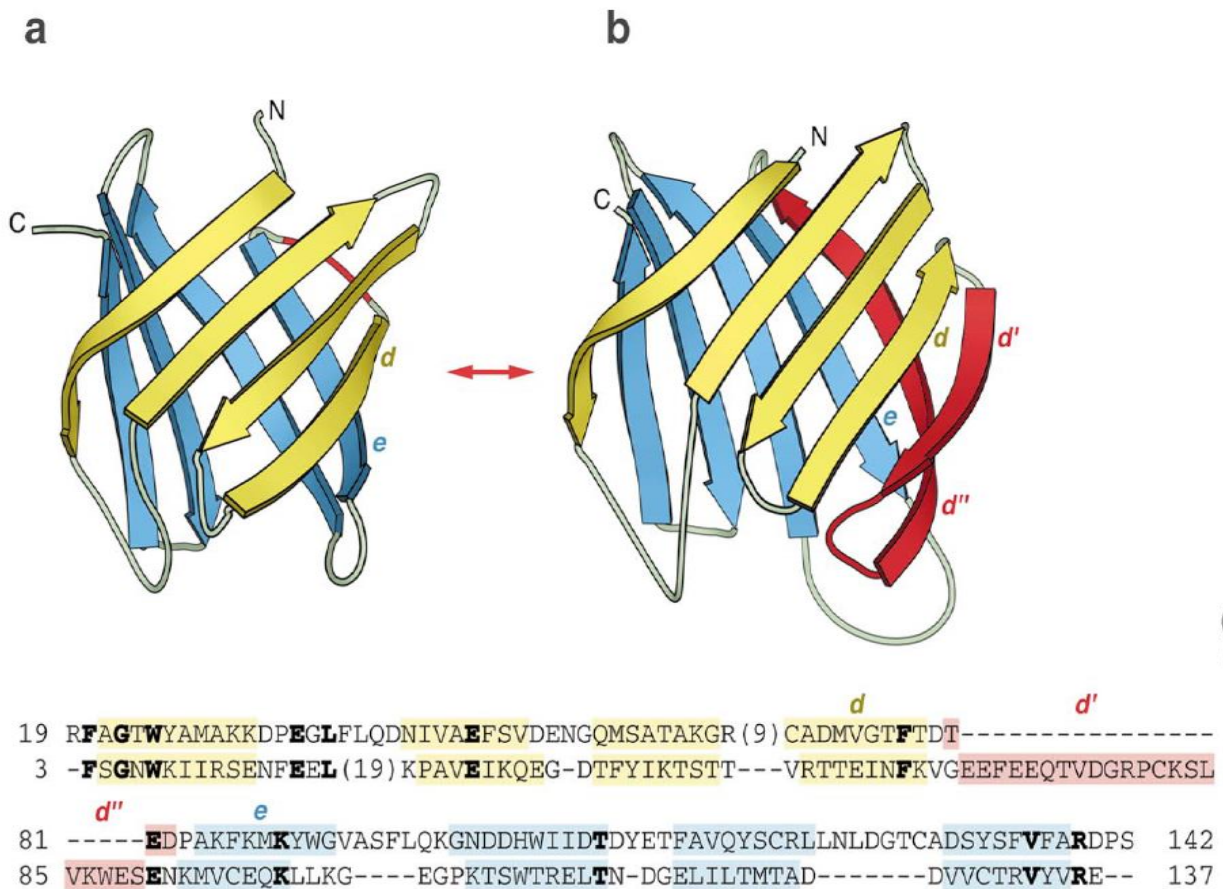


Рис. 10 Пример вставки двух β -тяжей. а — структура ретинол связывающего белка (1hbq), б — структура ретиноловой кислоты, связывающей белок (1cbs). [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

4. Переворот/обмен β -шпильки

В статье рассматривается еще один вид изменения структуры в ходе эволюции. Пример см. на рисунке 11. В этом случае происходит небольшая перестройка β -листа, а точнее происходит изменение β -шпильки. В результате таких переворотов/обменов образуются перекрещивающиеся петли (см. рис. 11). Но не совсем ясно зачем существует такой путь изменения структуры, поскольку перекрещивающиеся петли совершенно не выгодны и встречаются довольно редко. [11]

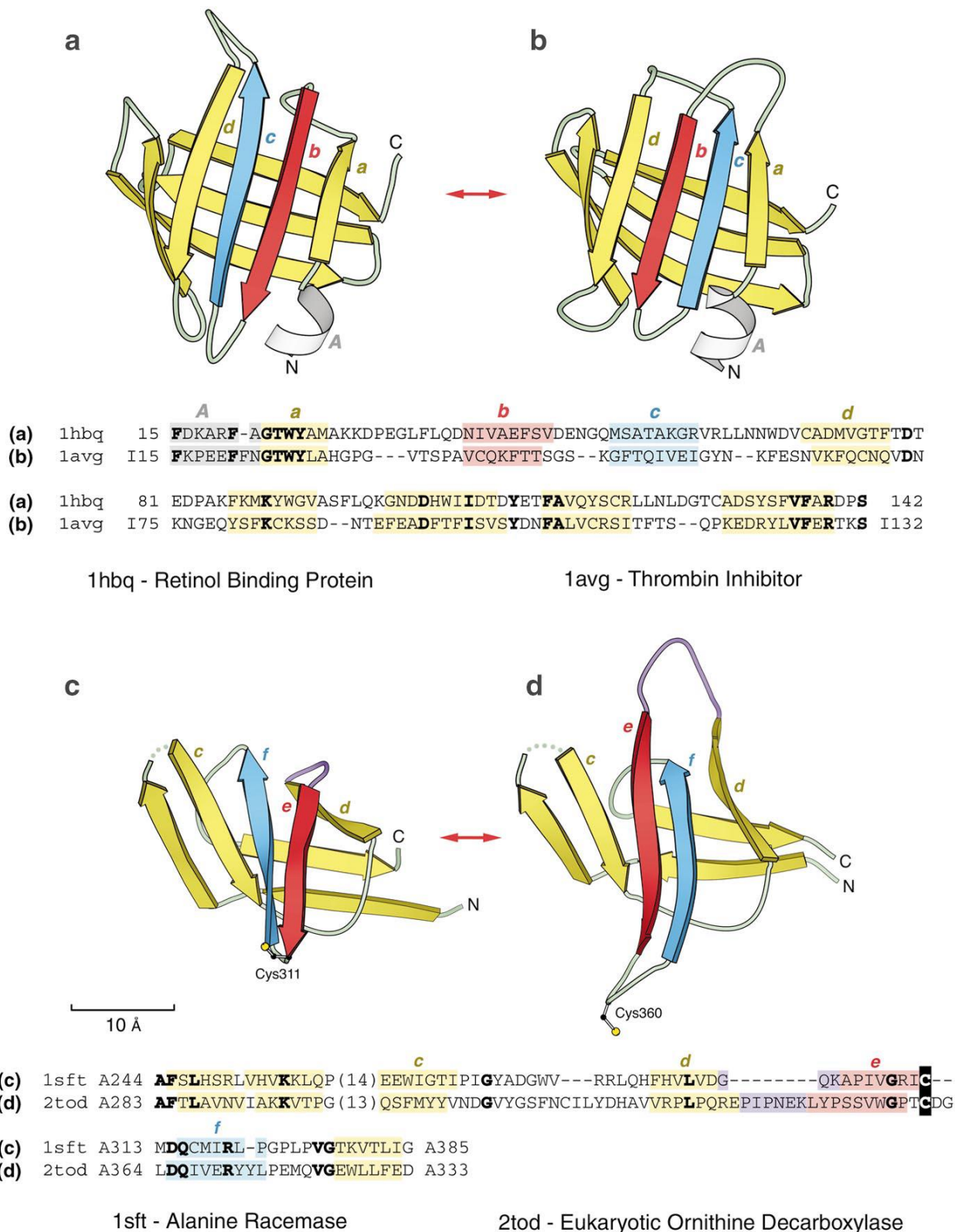


Рис 11. Пример переворота β -шпильки. а — структура ретинол связывающего белка (1hbq), b — структура ингибитора тромбина (1avg), c — структура аланин рацемазы (1sft), d — структура эукариотической орнитин декарбоксилазы (2tod). [1] Значения цветов см. описание к рис.2.

III. Выводы

- Обе классификации, которые описывает автор, требуют существенных изменений. Ни одну из них нельзя считать полностью достоверной.
- Гомология и структурное сходство могут идти разными путями, несмотря на то, что они сильно взаимосвязаны друг с другом.
- Механизмы эволюции различны, и не всегда можно четко проследить эволюционный сигнал.
- Эволюционный сигнал способствует нахождению различных гомологичных белков.

IV. Список литературы

1. Nick V. Grishin "Fold Change in Evolution of Protein Structures", 2000
2. Pauling, L; Corey, R. B. J. Amer. Chem. Soc., 1950
3. Heidelberg Institute for Theoretical Studies. "Protein origami: Quick folders are the best." ScienceDaily, 2013
4. Thornton, J. M., Orengo, C. A., Todd, A. E., and Pearl, F. M., "Protein folds, functions and evolution", J. Mol. Biol., 1999
5. Moore, S. A., and James, M. N. "Common structural features of the luxF protein and the subunits of bacterial luciferase: Evidence for a (beta alpha) 8 fold in luciferase", Protein Sci. 3, 1994
6. Holm, L., and Sander, C. "New structure—Novel fold?", Structure 5, 1997
7. Maria V. Fawaz, "The ATP-Grasp Enzymes", 2011
8. Egas, C., Lavoura, N., Resende, R., Brito, R. M., Pires, E., Pedroso De Lima, M. C., and Faro, C. "The saposin-like domain of the plant aspartic proteinase precursor is a potent inducer of vesicle leakage", J. Biol. Chem., 2000
9. Tatti, M., Salvioli, R., Ciaffoni, F., Pucci, P., Andolfo, A., Amoresano, A., and Vaccaro, A. M. "Structural and membranebinding properties of saposin D", Eur. J. Biochem., 1999
10. S. Bliven, A. Prlić, "Circular permutation in proteins", PLoS computational biology, 2012
11. Лекции по физике белка, Филькенштейн
(http://phys.protres.ru/lectures/protein_physics/107.html)