

Поиск предков ψ -кристаллина

В статье Rao, P.V., et al., Betaine-homocysteine methyltransferase is a developmentally regulated enzyme crystallin in rhesus monkey lens. J Biol Chem, 1998.273(46): p. 30669-74 показано, что в хрусталике глаза макак-резусов содержится очень много белка бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы (BHMT). Этот белок признан новым ферментативным кристаллином (назван ψ -кристаллином) и является первым таким кристаллином, обнаруженным у приматов.

- Секвенирование пептидов показало 100% идентичность с BHMT человека.
- BHMT сконцентрирована в ядре хрусталика (старые клетки, заложенные в эмбриональном/фетальном периоде).
- В центре ядра BHMT составляет до 10% от всего растворимого белка.
- В эпителии и коре (периферические, более молодые слои) белок практически отсутствует.
- Это указывает на возраст-зависимую регуляцию экспрессии.
- Активность BHMT в хрусталике обезьяны очень высокая (69 ед/мг), у других видов (крыса, морская свинка, кролик, бык) она не обнаруживалась.
- У человека активность низкая (~1% от обезьяней), но тоже сосредоточена в ядре, что говорит о сохранении принципа регуляции.
- BHMT участвует в обмене метионина и гомоцистеина.
- BHMT обладает термостабильностью и способностью к полимеризации (через дисульфидные мостики), что могло способствовать её «рекрутированию» в качестве структурного белка.

Задачей данного практикума является поиск дальних родственников белка, функции которых совпадают с функцией предсказанного предка при помощи сервиса PSI-BLAST.

Будем работать с белком [Q5RFG2](#) суматрангского орангутанга, тк данная запись имеет статус reviewed.

Итерация	Всего находок	Находок с E-value <0.005	Новые предки
1	41	40	ВНМТ приматов Homocysteine S-methyltransferase 1 растений Vitamin-B12 dependent methionine synthase грызунов Homocysteine S-methyltransferase у бактерий
2	51	0	Homocysteine S-methyltransferase 1 у крестоцветных Methionine synthase у бактерий Betaine-homocysteine S-methyltransferase у мух
3	52	0	Неопределенный белок бактерий

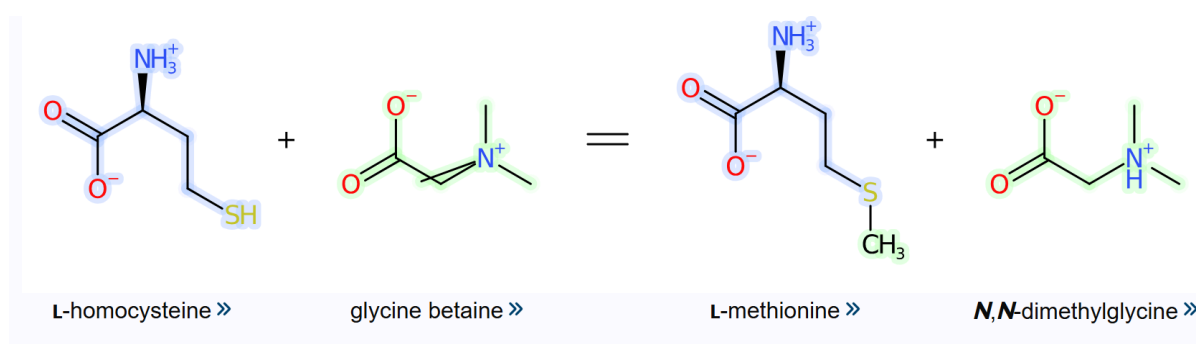
Таблица итераций PSI-BLAST

На четвертую итерацию, новые находки не появились, останавливаемся.

Среди находок преобладают ВНМТ приматов, в том числе человека, что не удивительно, поскольку данный кристаллин появился у их общего предка.

Очень интересно, что сразу появились аналоги ВНМТ у бактерий, что свидетельствует о высокой значимости данного белка.

Бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза (ВНМТ) у бактерий играет роль в обмене метионина и регуляции метаболизма, преобразуя гомоцистеин в метионин с использованием бетаина.



Каталитическая активность ВНМТ

Гомоцистеин-S-метилтрансфераза (HMT) у растений — это ключевой фермент, участвующий в метаболизме серосодержащих аминокислот. Он играет важную роль в реметилировании гомоцистеина в метионин, что критически важно для поддержания баланса метильных групп и адаптации к стрессам.

В общем, все завязано на метаболизм серы, механизм важный, поэтому его себе все изобретали.

В статье, которую мы изучали к данному практикуму, указано «*If there is only one gene in monkey, recruitment by the lens must have resulted from modification of gene expression rather than gene duplication.*»

По словам авторов, филогенетически BHMT — это обычный метаболический фермент, который существовал задолго до того, как был «рекрутирован» в хрусталик. Его предком является BHMT печени и почки млекопитающих — тот же самый белок, выполняющий ту же ферментативную реакцию.

Посмотрим выравнивания:

RecName: Full=Betaine--homocysteine S-methyltransferase 1 [Homo sapiens]

Sequence ID: [Q93088.2](#) Length: 406 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 406 [GenPept](#) [Graphics](#)

[▼ Next Match](#) [▲ Previous Match](#)

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
582 bits(1499)	0.0	Composition-based stats.	400/406(99%)	403/406(99%)	0/406(0%)
Query 1	MPPVVGKKAKKGILERLNAGEIVIGDGGFVFALEKRGYVKAGPWTPEAAVEHPEAVRQLH				60
Sbjct 1	MPPV GKKAKKGILERLNAGEIVIGDGGFVFALEKRGYVKAGPWTPEAAVEHPEAVRQLH				60
Query 61	REFLRAGSNVMQTFTFYASEDKLENRGNVLEKISGQKVNEAACDIARQVADEGDALVAG				120
Sbjct 61	REFLRAGSNVMQTFTFYASEDKLENRGNVLEKISGQ+VNEAACDIARQVADEGDALVAG				120
Query 121	GVSQTPSYLSCKSETEVKKVFLQQLEVFMMKNVDFLIAEYFEHVEEAVWAVETLIASGKP				180
Sbjct 121	GVSQTPSYLSCKSETEVKKVFLQQLEVFMMKNVDFLIAEYFEHVEEAVWAVETLIASGKP				180
Query 181	VAATMCIGPEGDLHGVPPEGCAVRLVKAGASIIIGVNCHFDPTISLKTVMKKEGLEAARL				240
Sbjct 181	VAATMCIGPEGDLHGVPPEGCAVRLVKAGASIIIGVNCHFDPTISLKTVMKKEGLEAARL				240
Query 241	KAHMSQPLAYHTPDCNKQGFIDLPEFPFGLPRVATRWDIQKYAREAYNMGIRYIGGCC				300
Sbjct 241	KAHMSQPLAYHTPDCNKQGFIDLPEFPFGLPRVATRWDIQKYAREAYN+G+RYIGGCC				300
Query 301	GFEPYHIRAIAEELAPERGLPPASEKHGWSGSLDMHTKPWVRARARKEYWENLRIASG				360
Sbjct 301	GFEPYHIRAIAEELAPERGLPPASEKHGWSGSLDMHTKPWVRARARKEYWENLRIASG				360
Query 361	RPYNPSMSKPDGWGVTKGTAELMQQKEATTEQQLKELFEKQKFKLQ			406	
Sbjct 361	RPYNPSMSKPDGWGVTKGTAELMQQKEATTEQQLKELFEKQKFKSQ			406	

Выравнивание с человеком совершенно идентичное

RecName: Full=Homocysteine S-methyltransferase 1; AltName: Full=S-methylmethionine:homocysteine me
Short=AtHMT-1; Short=SMM:Hcy S-methyltransferase 1 [Arabidopsis thaliana]

Sequence ID: [Q9SDL7.1](#) Length: 326 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 326 [GenPept](#) [Graphics](#)

[▼ Next Match](#) [▲ Previous Match](#)

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
329 bits(844)	3e-110	Composition-based stats.	78/345(23%)	139/345(40%)	51/345(14%)
Query 5		VGKKAKKGILERL--NAGEIVIGDGGFVFALEKRGYVKAGP-WTPEAAVEHPEAVRQLHR	61		
		+ + K +LE L G + DGGF LE G P W+ + +++PE +++H			
Sbjct 1		MVLEKKSALLEDLIKCGGCAVVDGGFATQLEIHGAAINDPLWSAVSLIKNPELIKRVHM	60		
Query 62		EFLRAGSNMQTFFYASEDKLENRGNYVLEKISGQKVNEAACDIARQVADEG-----	115		
		E+L AG+++ T ++ A+ +RG + E + + + + ++A + D			
Sbjct 61		EYLEAGADIVVTSSYQATIPGFLSRGLSIEES---ESLLQKSVELAVEARDRFWEKVS	117		
Query 116		-----ALVAGVVSQTPSYLSCKSE-----TEVKKVFLQQLEVFMMKNVDFLI	157		
		ALVA + +YL+ SE ++K ++L+V ++ D L			
Sbjct 118		SGHSYNRALVAASIGSYGAYLADGSEYSGHYGENVSLDKLKDFHRRRLQVLVEAGPDLLA	177		
Query 158		AEYFEHVEEAVWAVETLIASGKPVAATMCIGPEGDLHGVPPEGCAVRLVKA-----GASI	212		
		E + EA VE L + A +C D P GE ++			
Sbjct 178		FETIPNKLEAQACVELLEEKQIPAWICF-TSVDGEKAPSGESFEECLEPLNKSNNIYA	236		
Query 213		IGVNCHFDPTISLKTVMKKEGLEAARLKAHLSQPLAYHTPDCNKQGFIDLPEFPFGL	272		
		+G+NC I K A K ++ P + D + + LP FG			
Sbjct 237		VGINCAPPQFIENLIRKF-----AKLTKKAIIVYPNSGVEWDGKAKQW--LPSQCFG--	286		
Query 273		PRVATRWDIQKYAREAYNMGIRYIGGCCGFEPYHIRAIAEELAPE 317			
		+ + +A + ++G + IGGCC P I AI+ +L			
Sbjct 287		-----DDEFEMFATKWRDLGAKLIGGCCRTTPSTINAIIRDLRKRR 326			

Выравнивание с резуховидкой сильно хуже

RecName: Full=Methionine synthase; AltName: Full=5-methyltetrahydrofolate--homocysteine methyltransf
Full=Methionine synthase, vitamin-B12 dependent; Short=MS [Mycobacterium tuberculosis H37Rv]

Sequence ID: [O33259.1](#) Length: 1192 Number of Matches: 1

Range 1: 13 to 367 [GenPept](#) [Graphics](#)

[▼ Next Match](#) [▲ Previous Match](#)

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
266 bits(681)	9e-79	Composition-based stats.	68/381(18%)	131/381(34%)	47/381(12%)
Query 14		LERLNAGEIVIGDGGFVFALEKRGYVKAGPWT-----PEAAVEHPEAVRQLHREFLRAGS	68		
		L + + +++GDG L+ P+ + +HR + AG+			
Sbjct 13		LLDVLVSQRVMVGDGAMGTQLQAADLTDDFRGLGECNEILNETRPDVLTIHRNYFEAGA	72		
Query 69		NVMQTFFFYASEDKLENRGNYVLEKISGQKVNEAACDIARQVADE-----GDALVAGGVS	123		
		+ ++T TF + L N G+Y + + +++ IAR+VADE V G +			
Sbjct 73		DAVETNTFGCN---LSNLGDYDIAD-RIRDLSQGTAIARRVADELGSPDRKRYVLGSMG	128		
Query 124		QTPS--YLSCKSETEVKKVFLQQLEVFMMKNVDFLIAEYFEHVEEAVWAV---ETLIAS	177		
		L ++ + + + D ++ E + + + AV + +			
Sbjct 129		PGTKLPTLGHTYAVIRDAYTEAALGMLDGGADAILVETCQDLLQLKAAVLGSRRAMTRA	188		
Query 178		GK--PVAATMCIGPEGDLH-GVPPGECVRLVAGASIIIGVNCHFDPTISLKTVMKKEG	234		
		G+ PV A + + G + G G + G +IG+NC P + + + +			
Sbjct 189		GRHIPVFAHVTVETGTMLLGSEIGAALTAVEPLGVDMIGLNCATGPAEMSEHLRHLRSH	248		
Query 235		LEAARLKAHLSQPLAYHTPDCNKQGFIDLPEFPFGLPRVATRWDIQKYAREAYNMGIR	294		
		+ P A P + G E + + A G+			
Sbjct 249		AR-----IPVSVMPNAG-LPVLGAK-----GAEYPLLPDELAELAGFIAEFGLS	292		
Query 295		YIGGCCGFEPYHIRAIAEELAPER--GFLPPASEKHGWSGALDMHTKPWVRARARKEYW	352		
		+GGCCG P HIR +A +A + S +A+ P+ + +			
Sbjct 293		LVGCCGCTPAHIREVAAAVANIKRPERQVSYSVSSLYTAI-----PFAQDASVLVIG	347		
Query 353		ENLRIASGRPYNPSMSKPDGW 373			
		E A+G + +			
Sbjct 348		ERTN-ANGSKGFREAMIAEDY 367			

Выравнивание с бактерией