

Выравнивание ...



... последовательностей белков
и его биологический смысл

Мутации и отбор

Сегодня основное внимание
уделим мутациям

Мутации белка – следствия мутаций кодирующей последовательности его ген

- Последовательность одного и того же белка у потомка может отличаться от последовательности предка
- Отличия происходят из-за мутаций в кодирующей последовательности гена

CDS, coding sequence –
кодирующая
последовательность гена

atgсссааагсс.....tga

Начало CDS: **atg**

Стоп-кодоны: **taa, tag, tga**

Геномная ДНК

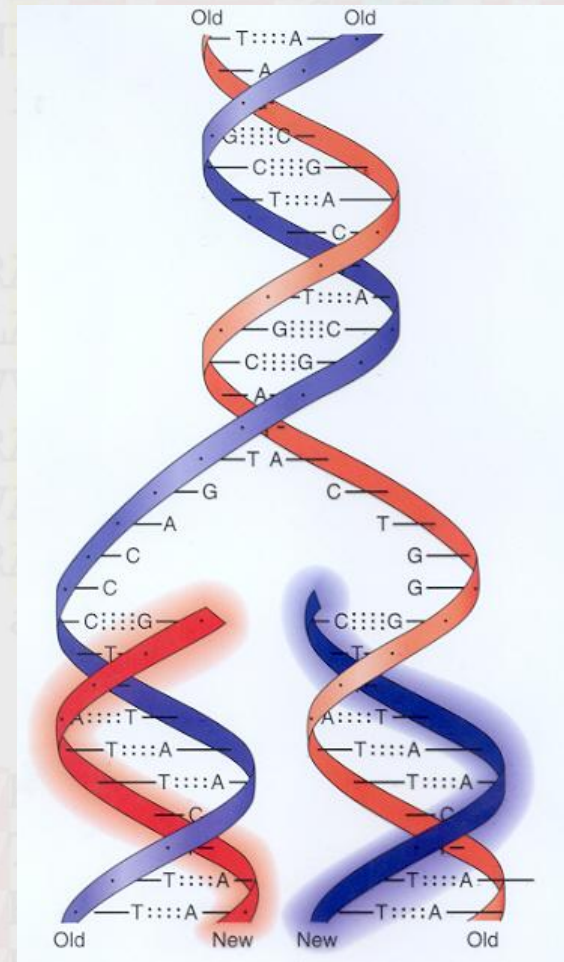
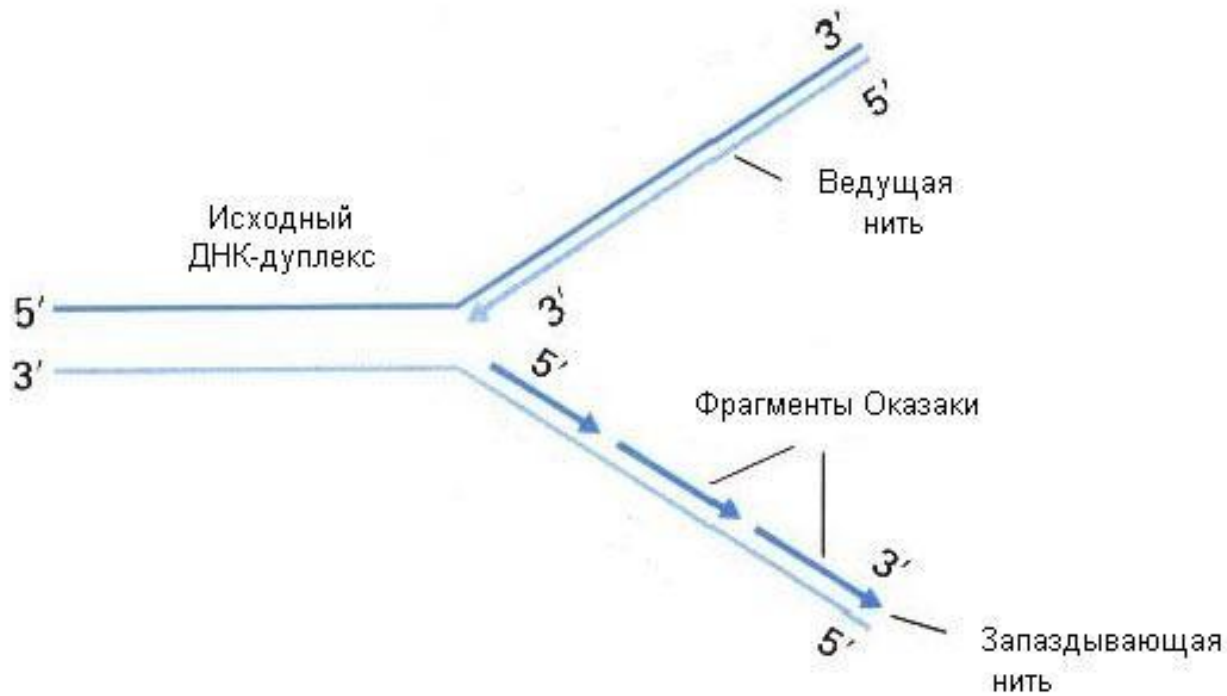
- Большая молекула
- Полимер
- Линейный
- Ориентированный
- Гетерополимер
- Двухцепочечный
- Цепочки ориентированы
противоположно

Каждая комплементарная пара нуклеотидов ДНК потомка происходит из комплементарной пары ДНК предка

- ДНК потомка всегда получается из предковой ДНК репликацией
- Поэтому ДНК-потомок имеет ту же последовательность, что и ДНК-предок
- *Закон биологии: из каждого закона биологии существуют исключения*
- *Вопрос: существуют ли исключения из этого закона?*

Схема репликации

РЕПЛИКАТИВНАЯ ВИЛКА



Виды мутаций

- Замена нуклеотида на другой
- Делеция одного или нескольких подряд нуклеотидов
- Вставка одного или нескольких подряд нуклеотидов
- Дупликация участка
- Перестановка участка - рекомбинация

Причины мутаций разнообразны

- Ошибки ДНК-зависимой ДНК-полимеразы
- Мутации из-за мутагенов – химических соединений, радиации, ультрафиолета и др.
- Ошибки репарации
- Работа разнообразных систем рекомбинации
- Специально запланированные механизмы вариации ДНК

• ...

Мутации CDS и отбор

- Мутации белка происходят из-за мутаций кодирующей последовательности ДНК
- Последовательность белка находится под прессом отбора:
 - каждый белок имеет свои биологические функции
 - функция белка зависит от структуры белка и от остатков, напрямую участвующих в выполнении функции
 - свойства и структура белка зависят от последовательности
- Малое число мутаций CDS имеют шанс закрепиться в эволюции
- Мутации последовательности белка происходят редко; *но если подождать 10 млн лет, то можно обнаружить довольно много!*

Как отобразить отношение предок – потомок для нуклеотидов?

ДНК предка:**AAASTGATGCAACGTGA**.....



ДНК потомка:**AAtCttTGATAcсTGA**.....

Выравнивание – общепринятый способ отражения “родства” нуклеотидов или аминокислотных остатков

seq1:.....**AAAC--TGATGCAACGTGA**.....

seq2:.....**AAtCttTGAT---AcсTGA**.....

“Наследование”

аминокислотного остатка белка

- Если все три нуклеотида **кодона** потомка унаследованы от трех нуклеотидов **кодона** предка, то можно говорить о том, что остаток потомка произошел от остатка предка
- Такие остатки следует помещать в одну колонку выравнивания аминокислотных последовательностей
- Это еще не вся правда про выравнивание последовательностей белков!

Проблема выравнивания

- Время наблюдения за последовательностью много меньше 10 млн лет 😞
- Мы наблюдаем только потомков общего предка, а самого предка не знаем
- Про родство аминокислотных остатков приходится догадываться
- Как догадываться – об этом на следующих занятиях

Аминокислотные остатки помещают в одну колонку выравнивания если они

- происходят от одного предкового остатка последовательности белка – общего предка (**эволюция**)
- их C_{alpha} атомы находятся в участках полипептидной цепи сходной конформации (**структура**)
- играют сходную роль в белке (**функция**)

Пример выравнивания

```

                *           240           *           260           *           280
1zjh:A : FG-VEQDVDMVFASFIRKASDVHEVRKVLGE-KGKNIKIISKIENHEGVRRFDEIL : 260
1a3x:B : FG-VKNGVHMVFASFIRTANDVLTIREVLGE-QGKDVKIIIVKIENQQGVNMFDEIL : 254
3eoe:B : NFgIPMGCNFIAASFVQSADDVRYIRGLLGP-RGRHIRIIPKIENVEGLVNFDEIL : 249
1aqf:B : FG-VEQDVDMVFASFIRKAADVHEVRKILGE-KGKNIKIISKIENHEGVRRFDEIL : 272
1pkl:G : FG-VEQGVDMIFASFIRSAEQVGDVRKALGP-KGRDIMIICKIENHQGVQNIDSI : 252
1e0t:A : FG-CEQGVDFVAASFIRKRSDVIEIREHLKAhGGENIHIIISKIENQEGLNMFDEIL : 230
fg      v      ASfir a dV      R      Lg      G      i      II      KIEN      G      fDeil

```

```

                *           300           *           320           *
1zjh:A : EASDGIMVARGDLGIEIpa-EKVFLAQKMMIGRCNRAGKPVICATQmlesmikkpR : 315
1a3x:B : KVTDGVMVARGDLGIEIpa-PEVLAVQKKLIAKSNLAGKPVICATQmlesmtynpR : 309
3eoe:B : AEADGIMIARGDLGMEIpp-EKVFLAQKMMIAKCNVVGKPVITATQmlesmiknpR : 304
1aqf:B : EASDGIMVARGDLGIEIpa-EKVFLAQKMMIGRCNRAGKPVICATQmlesmikkpR : 327
1pkl:G : EESDGIMVARGDLGVEI-PaEKVVVAQKILISKCNVAGKPVICATQmlesmtynpR : 307
1e0t:A : EASDGIMVARGDLGVEIpp-EEVIFAQKMMIEKCIRARKVVI TATM-----R : 276
DGIMvARGDLG EIp      e V      aQK      I      cn      agKpVI      ATqmlesm      pR

```

```

                340           *           360           *           380           *
1zjh:A : PTRAE GSDVANAVLDGADCIMLSGETakgdyPLEAVRMQH LIAREAEAaiyhlqlf : 371
1a3x:B : PTRAEVSDVGNAILD GADCVM LSGETakgnyPINAVTTMAETAVIAEQaiaylpny : 365
3eoe:B : PTRAEAADVANAVLDGTD CVMLSGE tangefPVITVETMARICYEAE Tcvdypaly : 360
1aqf:B : PTRAE GSDVANAVLDGADCIMLSGETakgdyPLEAVRMQH LIAREAEAamfhrklf : 383
1pkl:G : PTRAEVSDVANAVFNGADCVM LSGETakgkyPNEVVQYMARICLEAQSalneyvff : 363
1e0t:A : PTDAEAGDVANAILDGTDAVMLSGE-----PLEAVSIMATICERTDR----- : 318
PTRAE      DVaNA      ldG      Dc      MLSGETa      g      P      V      i      a

```

Что делать с остатками, которые не должны выравниваться?

1zjh:A : FG-VEQDVMVFASFIKASDVHEVRKVIKGE-KCKNIKLIISKIENHECVRRFDEIL
1a3x:B : FG-VKNGVHMVFASFIKASDVHEVRKVIKGE-QCKDVKLIIVKIENQOCVNNFDEIL
3eoe:B : NFgIPMGCNFIAASEVQSADDVRYIRGLIGP-RGRHIRIIPKTIENVEGLVNFDEIL
1aqf:B : FG-VEQDVMVFASFIKASDVHEVRKVIKGE-KCKNIKLIISKIENHECVRRFDEIL
1pk1:G : FG-VEQDVMVFASFIKASDVHEVRKVIKGE-KCKNIKLIISKIENHECVRRFDEIL
1e0t:A : FG-VEQDVMVFASFIKASDVHEVRKVIKGE-KCKNIKLIISKIENHECVRRFDEIL
fg v ASfir a dV R Lg G i II KIEN G fDeIl

300 320

1zjh:A : EASDGI MVARGDLGIEIpA-EKVFLAQKMMI GRCNRAGKPVICATQmlesmikkpR
1a3x:B : KVTIDGVMVARGDLGIEIpA-PEVLAVQKLLIAKSNLAGKPVICATQmlesmtynpR
3eoe:B : AEADGIMVARGDLGMEIpP-EKVFLAQKMMI AKCNVVGKPVITATQmlesmiknpR
1aqf:B : EASDGI MVARGDLGIEIpA-EKVFLAQKMMI GRCNRAGKPVICATQmlesmikkpR
1pk1:G : EESDGI MVARGDLGVEIpA-EKVFLAQKMMI GRCNRAGKPVICATQmlesmtynpR
1e0t:A : EASDGI MVARGDLGVEIpV-EEVIFAQKMMI EKCI RARKVVITATM-----R
DGIMvARGDLG EI p e V aQK I cn agKpVI ATqmlesm pR

340 * 360 * 380 *

1zjh:A : PTRAE GSDVANAVLDGADCIMLSGETakgdyPLEAVRMOHLIAREAEAAaiyhqlf
1a3x:B : PTRAEVSDVGNAILDGCDCVMSLGETakgnypINAVTTMAETAVIAEQaiaylpny
3eoe:B : PTRAEAAADVANAVLDGTDCCVMSLGETangefDVITVETMARICYEAETcvdypaly
1aqf:B : PTRAE GSDVANAVLDGADCIMLSGETakgdyPLEAVRMOHLIAREAEAAamfhrklf
1pk1:G : PTRAEVSDVANAVFNGADCDCVMSLGETakgkypNEVVQYMARICLEAQSaIneyvff
1e0t:A : PTDAAEAGDVANAILDGTDAVMSLGE-----PLEAVSIMATICERTDR-----
PTrAE DVaNA ldG Dc MLSGETa q P V i a

Выравнивание и эволюция

		*		20	*		4		
POLG_CXB4J	:	GAQVSTQKTGAHETSLSASGNSIIHYTNINYYKDAASNS						:	39
POLG_CXB4E	:	GAQVSTQKTGAHETSLSATGNSIIHYTNINYYKDAASNS						:	39
		0	*		60				
POLG_CXB4J	:	ANRQDFTQDPSKFTEPVKDVMIKSLPALN						:	68
POLG_CXB4E	:	ANRQDFTQDPSKFTEPVKDVMIKSLPALN						:	68

Последовательности белка оболочки из двух штаммов
вируса Коксаки

		*		20		*		4	
POLG_CXB4J :	GAQVSTQKTGAHETSL	SASGNSIIHYTN	INYYKDAASNS	:	39				
POLG_CXB4E :	GAQVSTQKTGAHETSL	SATGNSIIHYTN	INYYKDAASNS	:	39				
POLG_HE71B :	GSQVSTQRS	GSHENSNSATEG	STINYYT	INYYKDSYAAT	:	39			

	0		*		60	
POLG_CXB4J :	ANRQDFTQDPSK	FTEPVKD	VMIKSLPALN	:	68	
POLG_CXB4E :	ANRQDFTQDPSK	FTEPVKD	VMIKSLPALN	:	68	
POLG_HE71B :	AGKQSLKQDP	KEANPVKD	IFTEMAAPLK	:	68	

Последовательности белка оболочки из двух штаммов вируса Коксаки и энтеровируса человека

Что есть что (редактор GeneDoc)

Номер столбца выравнивания

```
          *                20                *
MTA1_YEAST : ---KSSIS P Q A R A F L E Q V E R R K --- Q S L N S : 24
MAT2_YEAST : K P Y R G H R F T K E N V R I L E S W E A K N I E N P Y L D T : 31
          3 2          L E F 4          L 1 3

          40                *                60
MTA1_YEAST : K E K E E V A K K C G I T P L Q V R V W F I N K R M R S K - : 53
MAT2_YEAST : K G L E N I M K N T S L S R I Q I K N W V S N R R R K E K T : 61
          K E 6 K          6 3 6 Q 6 4 W N 4 R 4 K
```

Название последовательности

Консервативный остаток

Функционально консервативная позиция

Номер последнего в строке остатка ИЗ ЭТОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Сегодня все

1zjh:A : FG-VEQDVDMVFASFIKASDVHEVRKVIIGE-KCKNIKLIISKIENHEGVRRFDEIL
1a3x:B : FG-VKNGVHMVFASFIKASDVHEVRKVIIGE-QCKDVKLIIVKIENQOQGVNDFDEIL
3eoe:B : NFgIPMGCNFIAASEVQSADDVRYIRGLIGP-RGRHIRIIPKIENVEGLVNFDEIL
1aqf:B : FG-VEQDVDMVFASFIKASDVHEVRKVIIGE-KCKNIKLIISKIENHEGVRRFDEIL
1pk1:G : FG-VEQGVDMIFAASFIKASDVHEVRKVIIGE-RDIMLICKIENHQGVQNDSDIL
1e0t:A : FG-CEQGVDFVAASFIKASDVHEVRKVIIGE-KAHGSENIHLSKIENQOGLNDFDEIL
fg v ASfir a dV R Lg G i II KIEN G fDeIl

* 300 * 320 *

1zjh:A : EASDGI MVARGDLGIEIpA-EKVFLAQKMMIGRCNRAGKPVICATQmlesmikkpR
1a3x:B : KVTGDMVARGDLGIEIpA-PEVLAVQKLIIAKSNLAGKPVICATQmlesmtynpR
3eoe:B : AEADGIMVARGDLGMEIpP-EKVFLAQKMMIAKCNVVGKPVITATQmlesmiknpR
1aqf:B : EASDGI MVARGDLGIEIpA-EKVFLAQKMMIGRCNRAGKPVICATQmlesmikkpR
1pk1:G : EESDGI MVARGDLGVEIpA-EKVVVAQKILISKCNVAGKPVICATQmlesmtynpR
1e0t:A : EASDGI MVARGDLGVEIpV-EEVIFAQKMMIEKCIRARKVVITATM-----R
DGIMvARGDLG EIp e V aQK I cn agKpVI ATqmlesm pR

340 * 360 * 380 *

1zjh:A : PTRAE GSDVANAVLDGADCIMLSGETakgdyPLEAVRMOHLIAREAEAaiyhqlf
1a3x:B : PTRAEVSDVGNAILDGCDCVMSGETakgnypINAVTTMAETAVIAEQaiaylpny
3eoe:B : PTRAEAADVANAVLDGCTDCVMSGETangefDVITVETMARICYEAETcvdypaly
1aqf:B : PTRAE GSDVANAVLDGADCIMLSGETakgdyPLEAVRMOHLIAREAEAamfhrklf
1pk1:G : PTRAEVSDVANAVFNGADCDCVMSGETakgkypNEVVQYMARICLEAQSaIneyvff
1e0t:A : PTRAEAGDVANAILDGTDAVMSGET-----PLEAVSIMATICERTDR-----
PTRAE DVaNA ldG Dc MLSGETa q P V i a