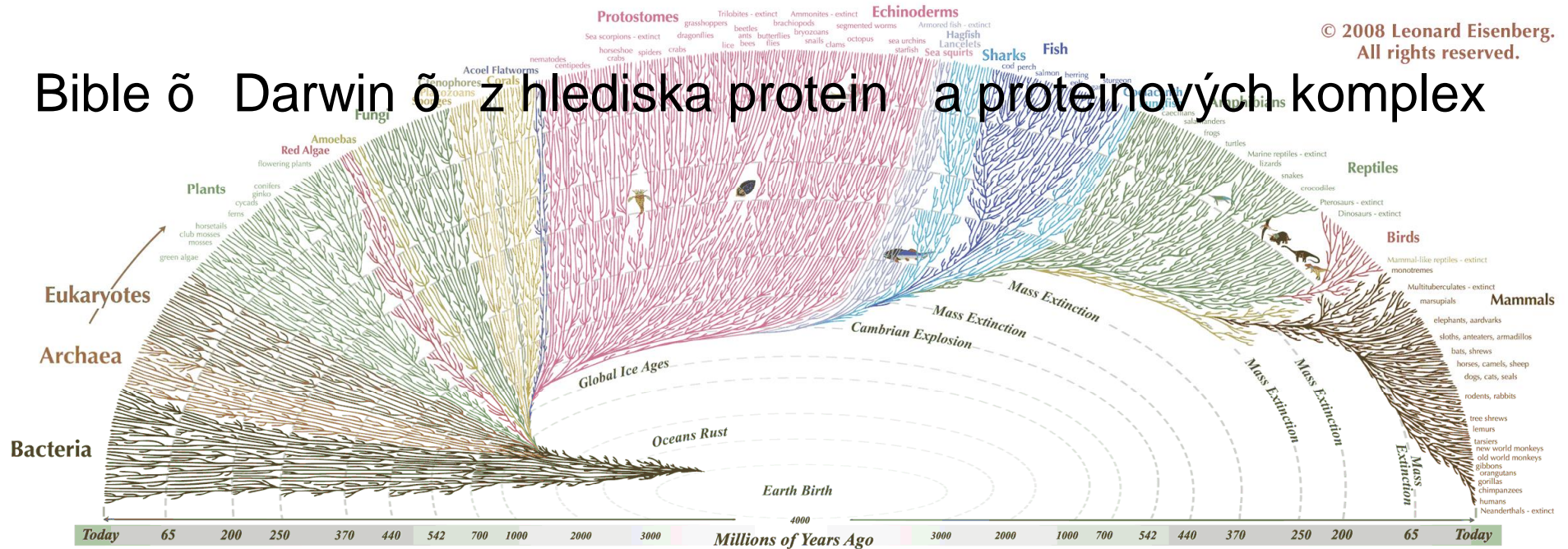


Bible vs Darwin vs z hlediska protein a proteinových komplex

© 2008 Leonard Eisenberg, All rights reserved.



All the major and many of the minor living branches of life are shown on this diagram, but only a few of those that have gone extinct are shown. Example: Dinosaurs - extinct

© 2008 Leonard Eisenberg, All rights reserved. evogenea.com

The graphic consists of four vertical panels, each with a biblical quote and a corresponding image:

- Panel 1:** "God seperated the waters above from the waters below" (Image: A sunset over a body of water).
- Panel 2:** "God gathered the Sea together and caused dry land to appear. He caused seed bearing vegetation to appear too" (Image: A green field with a blue sky).
- Panel 3:** "He made the sun and the moon to be SIGNS for Sacred Times" (Image: Earth and the moon in space).
- Panel 4:** "God created the birds of the air and the fish of the sea" (Image: A collage of birds flying and colorful fish swimming).

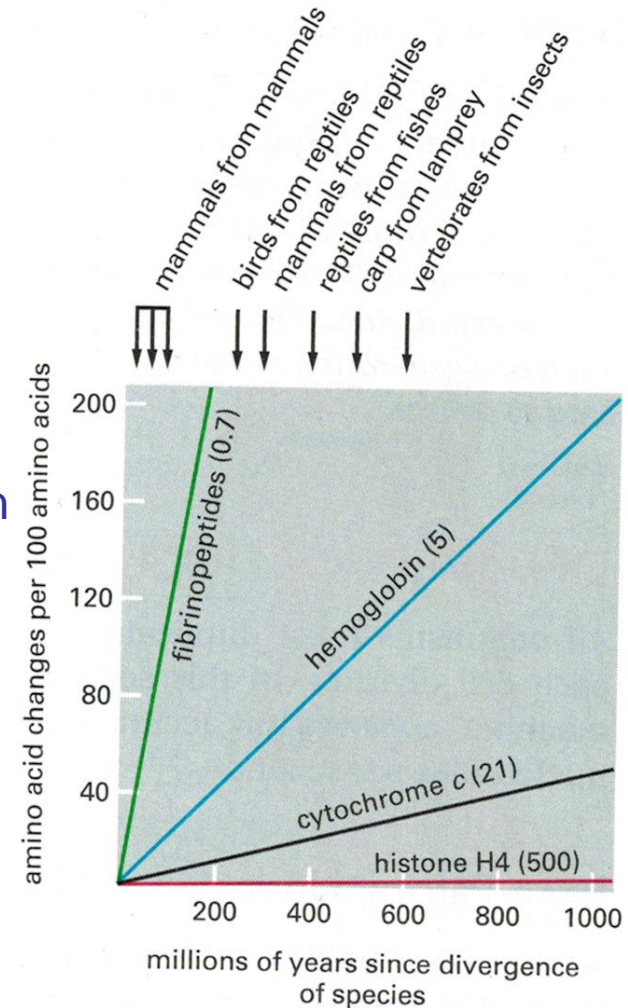
- srovnání genom /proteom ukazuje (podobně jako morfologie) na změnu (evoluci) protein vase
- divergence druhů koreluje do určité míry s konzervací/divergencí DNA/proteinových sekvencí

Prof. Lehmann

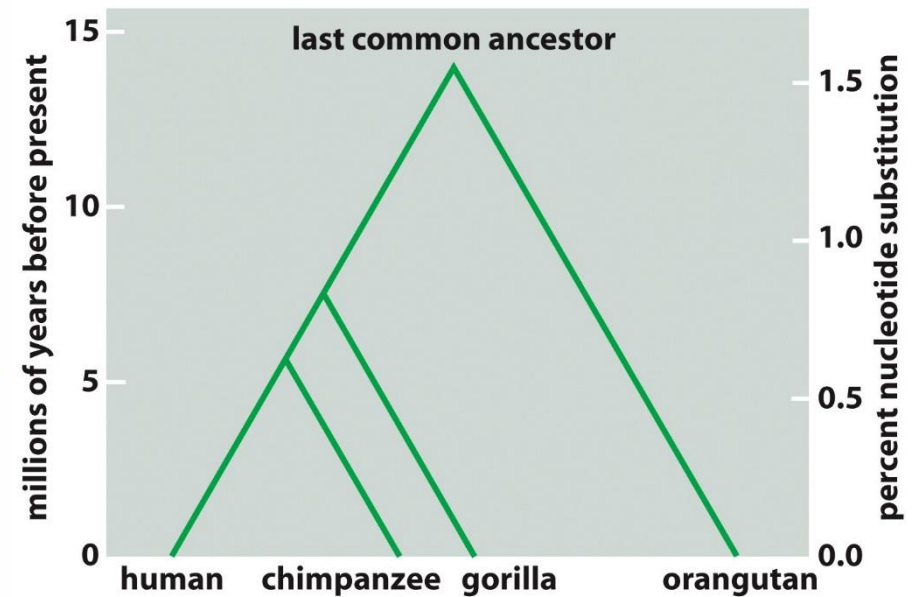
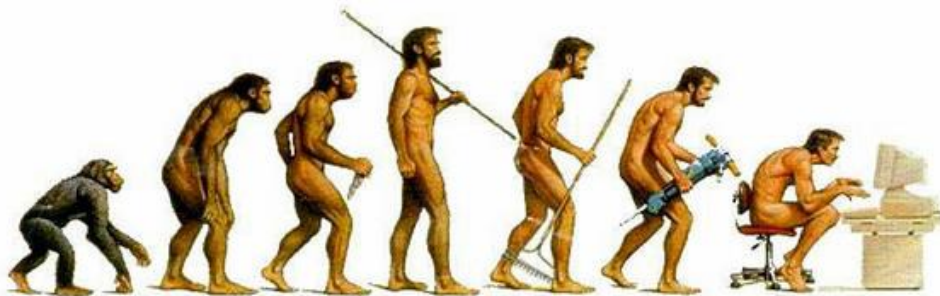
- DNA je replikována s relativně vysokou přesností (1 změna na 10^9 nukleotidů . cca 4000 _{TNR12} písmen na A4 stranu . 8000 _{TNR12} na list . 500 list /balík . cca 250 balíků)
- poškození DNA dalšími vlivy

Dr. Špirek

- frekvence mutací DNA je +/- stejná, ale různé proteiny jsou různě změněny . (např. 6 ze 7 změn v cytochromu C je poškození; kvasinkový a lidský ubiquitin se liší téměř AMK)
- takto konzervované proteiny jsou lehce identifikovatelné v různých organismech a mají homologní (ortologní) funkci



- velmi podobné sekvence DNA/protein mezi člověkem a šimpanzem (nejbližší člověku) díky krátké době, po kterou mohlo k mutacím docházet. Jsou zachovány i nukleotidy ve 3. pozici synonymních kodonů (kodony specifikující stejnou AMK)



- přesný fylogenetický vztah (strom) mezi člověkem a primáty bylo možné určit až dle sekvencí (ne podle morfologických znaků apod.)

- pro vzdálenější organismy (lovci a myši) je sekvenční odlišnost (DNA je odlišnější než proteiny). pro 1AMK více kodonů; intron je odlišnější než exon. intr. nekóduje protein, proto menší selekční tlak)

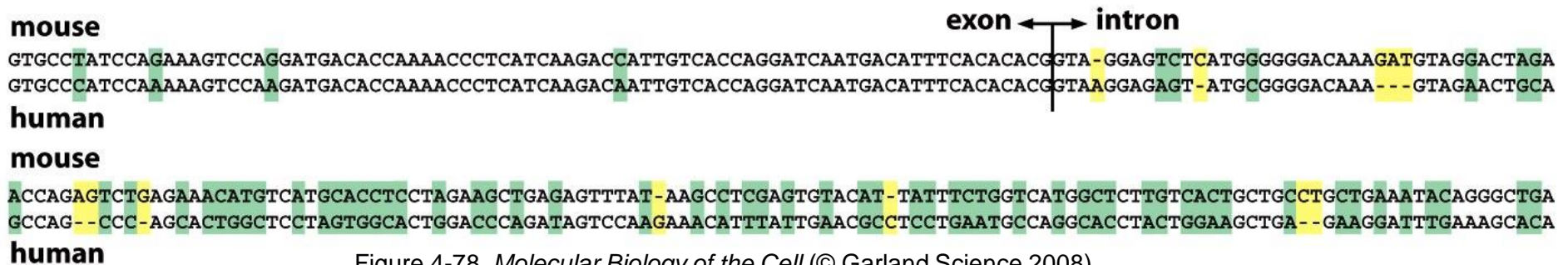


Figure 4-78 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Odliznosti druhů spíše díky rozdílné regulaci (nekódujícím sekvencím)

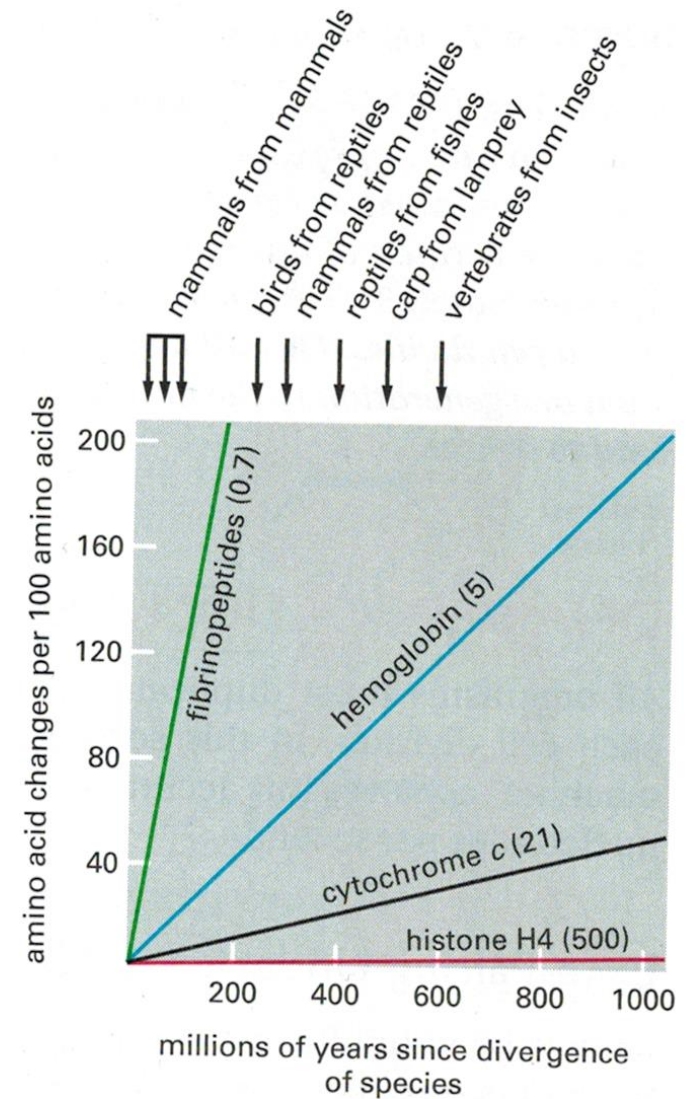
- čím dříve vznikla funkce proteinu pro organismus (od nejzákladnějších po specializované) tím více je konzervovaná sekvenční proteinu respektive jeho domén (velká podobnost i mezi odlišnými organismy)
- konzervace je důsledkem purifikační selekce (eliminace jedinců s mutacemi v esenciálních/důležitých funkcích v rámci proteomech)

- nejpomaleji se mění proteiny, které jsou zapojeny do nejvíce interakcí s dalšími proteiny (limitována, jak struktura, tak povrch)

- není příliš prostoru pro změny - např. ubiquitin, DNA polymerázy, histony, ribosomální proteiny, α (základní systém)

- konzervované proteiny jsou stabilní, optimální pro svoji funkci (enzymatickou aktivitu, pro interakce s partnery α ko-evoluují celé komplexy)

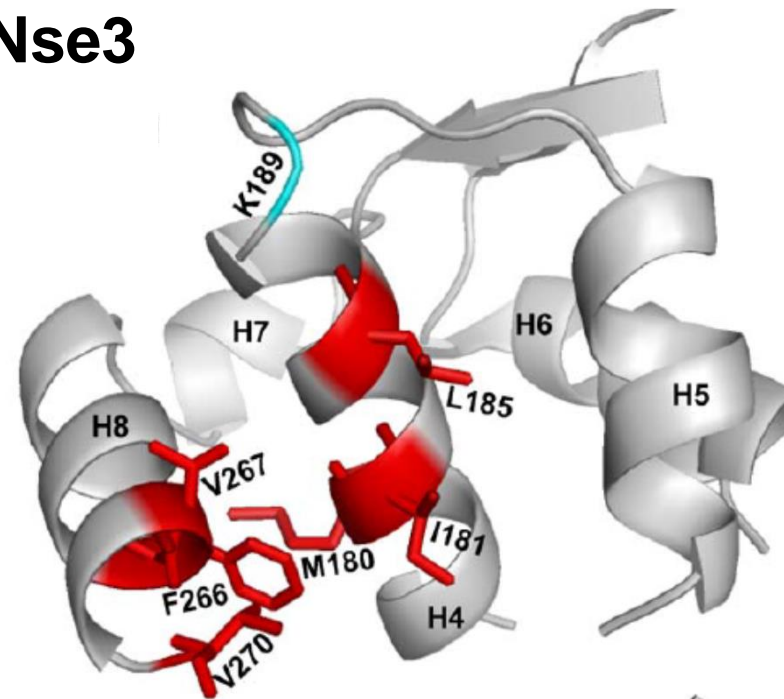
- selekční tlak na stabilitu a funkci - nutnost zachování funkce neposkytuje příliš prostoru pro evoluci/rozvoj nových vlastností (ale neznamená ani selekci na nejstabilnější a nejaktivnější α určitá volnost)



Silná konzervace v blízkých organismech

- mutace specifické AMK na Ala zruší Nse3-Nse4 interakci
- smutace%zm ny t chto AMK na podobné (hydrofobní) AMK tyto interakce neruší

Nse3



Hudson et al, PLoS One, 2011

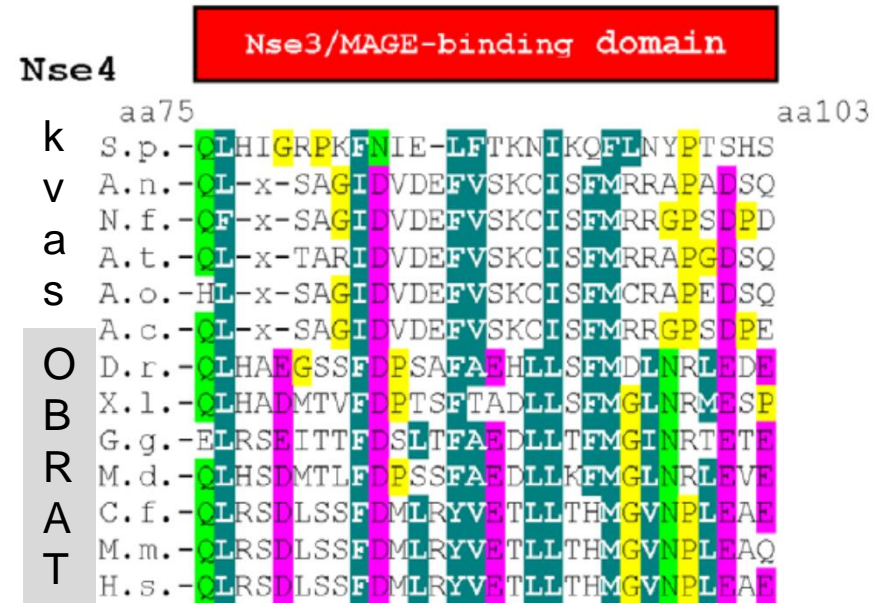
Á RYBY, OBOJĚIVELNÍCI, PTÁCI Á

N.v.	GLLMLVLSVILM	SxxxxN	YTSLWHFL	KKMGL	EPKKE	HEVFGDP	--EK	LIAQEFTR	GGYL	ERRK	VTGG	---	EAT	EYSW	--G	SRSN	KE---	LT	KR	KV	LE	FV	SV																																																										
D.r.	GLLFVILSVIFM	KG	GTIK	ENL	VWNTL	KKLR	LD	PGE	KH	DE	FGDV	--K	KV	TE	FVR	QKYL	EY	GK	IP	HT	---	E	V	E	F	R	W	--G	L	R	A	E	---	V	S	K	L	K	L	L	E	F	V	G																																					
T.n.	GLLFVILSVIFM	KG	GAVR	DS	VVMN	LKKLR	VQ	PGER	HP	EF	GEV	--K	R	V	M	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	C	N	R	I	P	H	T	---	E	L	E	H	E	F	R	W	--G	Q	R	A	D	T	---	V	S	K	T	K	I	L	E	F	M																								
X.t.	GLLMIVLSLIFM	KG	N	TAK	ES	AVM	E	M	L	R	R	L	R	I	E	P	A	E	K	H	S	D	F	G	D	V	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	K	Q	K	Y	L	E	S	K	V	L	H	T	---	E	V	E	F	R	W	--G	Q	R	A	F	K	---	T	S	K	M	Q	V	L	E	F	V										
G.g.	GLLIVILSFIFM	KG	N	SAK	DS	AVM	E	F	L	R	R	L	R	V	H	P	G	E	K	H	E	V	F	G	D	V	--K	K	L	V	M	E	E	F	V	R	Q	K	Y	L	E	I	T	P	I	P	L	T	---	E	P	E	F	N	F	Q	W	--G	P	R	A	A	K	---	T	S	K	K	D	I	L	S	F	V							
O.a.	GLLMIVLSLIFM	KG	S	A	T	N	ES	V	W	E	T	L	R	K	L	R	V	D	T	R	E	R	E	V	F	G	D	V	--K	K	L	V	T	E	E	F	V	R	Q	K	Y	L	E	Y	N	R	I	P	H	T	---	E	V	E	F	F	Q	W	--G	G	A	R	A	T	K	---	T	T	K	M	Q	V	L	N	F	V					
M.d.	GLLMIVLSLIFM	KG	N	S	A	R	ES	L	V	W	D	V	L	K	K	L	R	V	D	P	E	K	R	H	K	T	F	G	D	V	--K	K	L	V	K	D	E	F	V	R	Q	K	Y	L	E	Y	I	R	V	P	H	S	---	E	P	E	Y	E	F	L	W	--G	G	P	R	A	A	H	---	T	S	K	M	Q	V	L	R	F	V		
E.e.	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	L	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
S	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	L	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
M	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	F	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
A	GLLMIVLGLIFM	KG	N	S	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	H	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	L	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
V	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	S	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	F	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
C	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	F	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
C	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	L	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
Mmg1	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	L	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
M	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	V	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	F	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	F	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
P.a.	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	F	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
P.t.	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	V	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	F	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V
H.s.	GLLMIVLGLIFM	KG	N	T	I	K	E	T	E	A	W	D	F	L	R	L	G	V	Y	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	Q	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	---	E	P	V	D	Y	E	F	Q	W	--G	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V

Slabzí konzervace ve vzdálených organismech

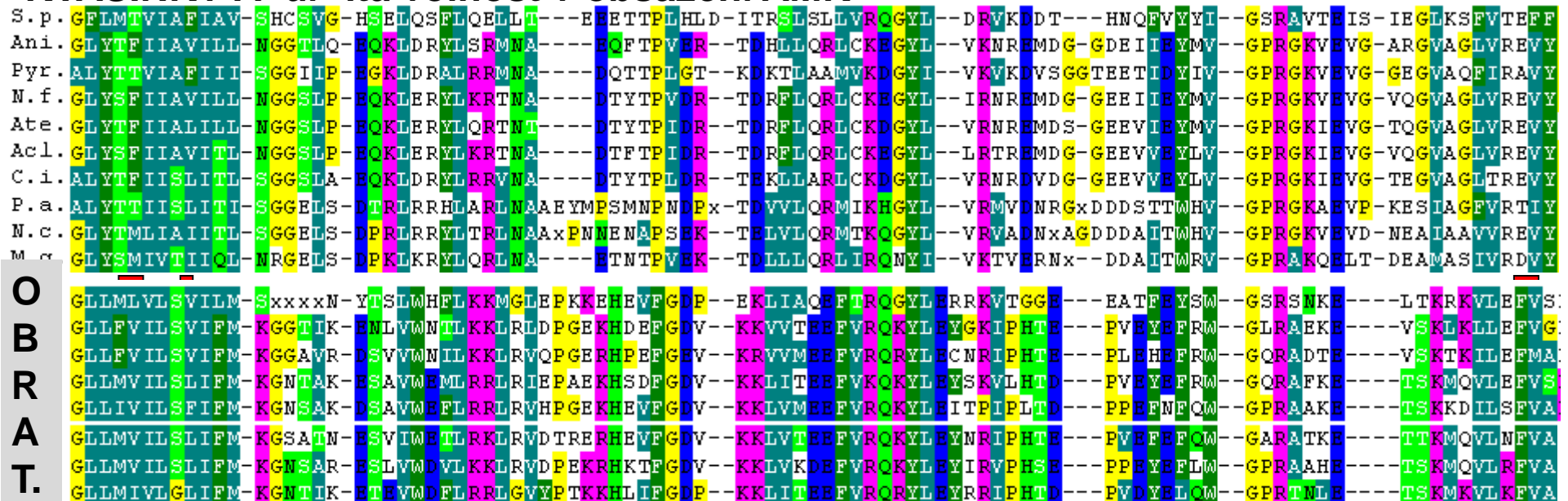
- smutace%zm ny t chto AMK na odlišné (polární Thr nebo posun motivu o 1AMK na konci)
- interak ní partner se ovzem také sm ní%o
- smutace%zm ny z ejm koevolvuji

NSE4 subfamilies



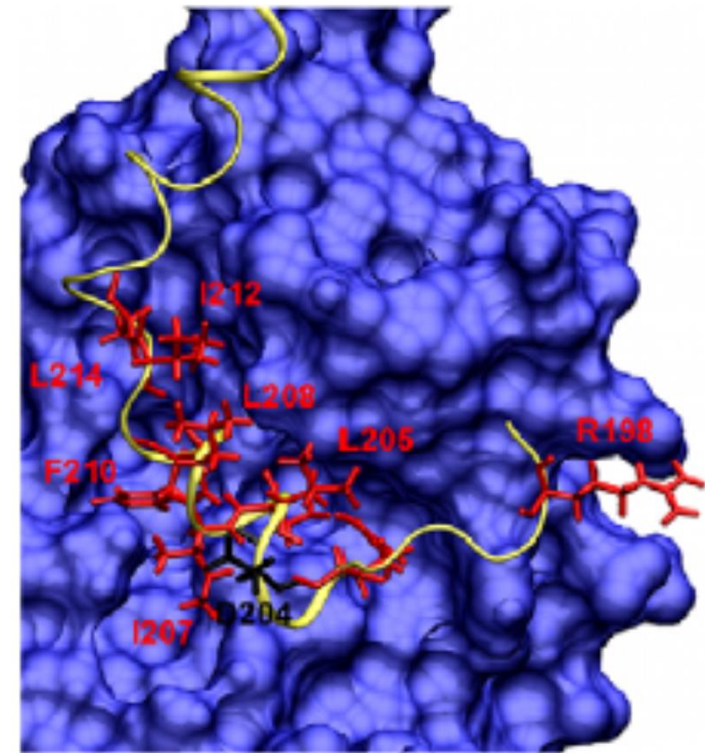
Guerineau et al, PLoS One, 2012

KVASINKY Å ur itá volnost v obsazení AMK



Slabzí konzervace ve vzdálených organismech

- smutace%zm ny t chto AMK na odlzné (polární Thr nebo posun motivu o 1AMK na konci)
- interak ní partner se ovzem také sm ní%o
- smutace%zm ny z ejm koevolvuji
- teorie kompenza ních mutací o

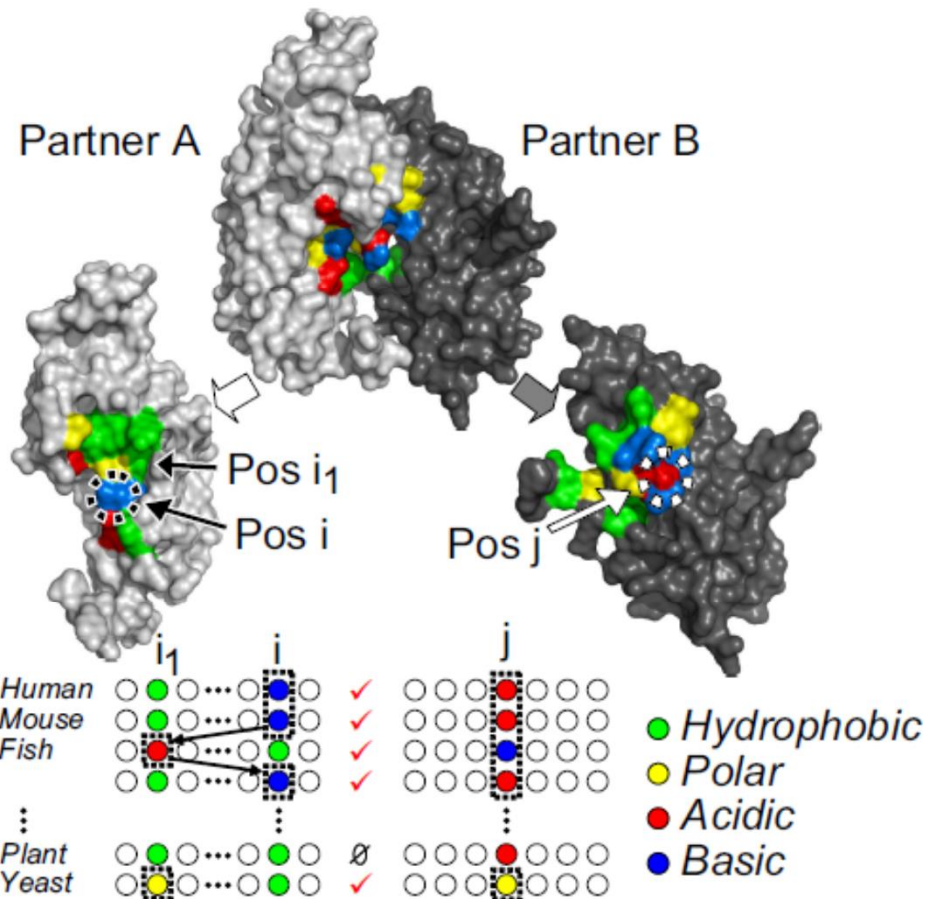


Guerineau et al, PLoS One, 2012

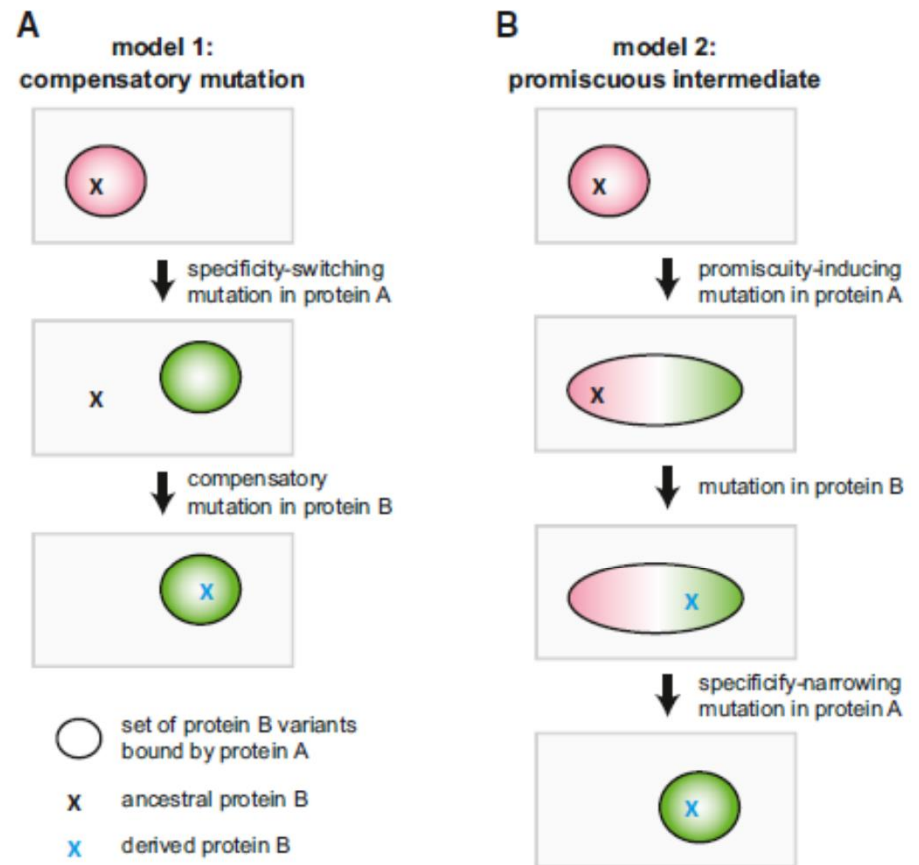
KVASINKY Á ur itá volnost v obsazení AMK

S. p.	GFLMTVIAFIIV	SHC	SVG	HSE	IQS	FLQ	ELLT	---	E	ETTP	LHLD	-ITR	LSL	LVRO	GYL	--	DR	VKDDT	---	HN	QFV	YIYI	---	GS	RAVTE	IS	-IEG	LK	SFV	TEFF																																																									
Ani.	GLYTFIIAVILL	NGG	TLQ	EQK	IDR	YLS	SRMNA	---	E	QFT	PVER	--	T	HLL	QRL	CKEGYL	--	V	KNREMDG	-	G	DEI	IEY	MV	-	G	PRG	KVE	VG	-ARG	VAG	LVRE	VY																																																						
Pyr.	ALYTTVIAFIIL	SGG	IIP	EGK	IDR	AL	RRMNA	---	D	QTT	PLGT	-	K	KT	LAA	MV	DGYI	--	V	KV	KDV	SGG	T	E	T	I	D	Y	I	V	-	G	PRG	KVE	VG	-GEG	VAQ	FIR	AVY																																																
N. f.	GLYSFIIAVILL	NGG	SLP	EQK	LER	YL	KRTNA	---	D	T	YTP	VDR	-	T	D	R	F	L	Q	R	L	C	K	E	G	Y	L	--	I	R	N	R	E	M	D	G	-	G	E	E	I	E	Y	M	V	-	G	PRG	KVE	VG	-VQ	G	VAG	LVRE	VY																																
Ate.	GLYTFIIALILL	NGG	SLP	EQK	LER	YL	QRTNT	---	D	T	YTP	IDR	-	T	D	R	F	L	Q	R	L	C	K	D	G	Y	L	--	V	R	N	R	E	M	D	S	-	G	E	E	V	I	E	Y	M	V	-	G	PRG	KIE	VG	-TQ	G	VAG	LVRE	VY																															
Acl.	GLYSFIIAVITL	NGG	SLP	EQK	LER	YL	KRTNA	---	D	T	F	T	P	I	D	R	-	T	D	R	F	L	Q	R	L	C	K	E	G	Y	L	--	L	R	T	R	E	M	D	G	-	G	E	E	V	W	E	Y	L	V	-	G	PRG	KIE	VG	-VQ	G	VAG	LVRE	VY																											
C. i.	ALYTFIISLITL	SGG	SLA	EQK	IDR	YL	RRVNA	---	D	T	YTP	LDR	-	T	E	K	L	A	R	L	C	K	D	G	Y	L	--	V	R	N	R	D	V	D	G	-	G	E	E	V	W	E	Y	L	V	-	G	PRG	KIE	VG	-TE	G	VAG	L	TRE	VY																															
P. a.	ALYTTIISLITI	SGG	E	L	S					D	T	R	R	R	L	A	R	L	N	A	A	E	Y	M	P	S	M	N	P	D	x	-	T	D	V	V	L	Q	R	M	I	K	H	G	Y	L	--	V	R	M	V	D	N	R	G	x	D	D	D	S	T	T	W	H	V	-	G	PRG	KAE	V	P	-	K	E	S	I	A	G	E	V	R	T	I	Y			
N. c.	GLYTMLIAIITL	SGG	E	L	S					D	P	R	L	R	R	Y	L	T	R	L	N	A	A	x	P	M	N	A	P	S	E	K	-	T	E	L	V	L	Q	R	M	T	K	O	G	Y	L	--	V	R	V	A	D	N	x	A	G	D	D	D	A	T	T	W	H	V	-	G	PRG	KVE	V	D	-	N	E	A	I	A	A	V	V	R	E	V	Y		
M. r.	GLYSMIVTIIQL	N	R	G	E	L	S			D	P	K	L	K	R	Y	L	Q	R	L	N	A	---	E	T	N	T	P	V	E	K	-	T	E	L	L	L	Q	R	L	I	R	O	N	Y	I	--	V	K	T	V	E	R	N	x	---	D	D	A	T	T	W	R	V	-	G	P	R	A	K	Q	E	L	T	-	D	E	A	M	A	S	I	V	R	D	V	Y
O B R A T.	GLLMVLVSVILM	S	x	x	x	N	-	Y	T	S	L	W	H	F	L	K	M	G	L	E	P	K	K	E	H	E	V	F	G	D	P	--	E	K	L	I	A	Q	E	F	T	R	O	G	Y	L	-	E	R	R	K	V	T	G	G	E	-	E	A	T	F	E	Y	S	W	-	G	S	R	S	N	K	E	---	L	T	K	R	K	V	L	E	F	V	S	:	
	GLLFVILSVIFM	K	G	G	T	I	K	-	E	N	L	V	M	N	T	L	K	K	L	R	L	D	P	G	E	K	H	D	E	F	G	D	V	--	K	K	V	V	T	E	E	F	V	R	O	K	Y	L	E	Y	G	K	I	P	H	T	E	-	P	V	E	Y	E	F	R	W	-	G	L	R	A	E	K	E	---	V	S	K	L	K	L	E	F	V	G	:	
	GLLFVILSVIFM	K	G	G	A	V	R	-	D	S	V	W	M	N	I	L	K	K	L	R	V	Q	P	G	E	R	H	E	F	E	G	V	--	K	R	V	V	M	E	E	F	V	R	O	R	Y	L	E	C	N	R	I	P	H	T	E	-	P	L	E	H	E	F	R	W	-	G	Q	R	A	D	T	E	---	V	S	K	T	K	I	L	E	F	M	A	:	
	GLLMVILSLIFM	K	G	N	T	A	K	-	E	S	A	V	W	E	M	L	R	R	L	R	I	E	P	A	B	K	H	S	D	F	G	D	V	--	K	K	L	I	T	E	E	F	V	K	O	K	Y	L	E	Y	S	K	V	L	H	T	D	-	P	V	E	Y	E	F	R	W	-	G	Q	R	A	F	K	E	---	T	S	K	M	Q	V	L	E	F	V	S	:
	GLLIVILSFIFM	K	G	N	S	A	K	-	D	S	A	V	W	E	F	L	R	R	L	R	V	H	P	G	E	K	H	E	V	F	G	D	V	--	K	K	L	V	M	E	E	F	V	R	O	K	Y	L	E	I	T	P	I	P	L	T	D	-	P	P	E	F	N	F	Q	W	-	G	P	R	A	A	K	E	---	T	S	K	K	D	I	L	S	F	V	A	:
	GLLMVILSLIFM	K	G	S	A	T	N	-	E	S	V	I	W	E	T	L	R	K	L	R	V	D	T	R	E	R	H	E	V	F	G	D	V	--	K	K	L	V	T	E	E	F	V	R	O	K	Y	L	E	Y	N	R	I	P	H	T	E	-	P	V	E	F	E	F	Q	W	-	G	A	R	A	T	K	E	---	T	T	K	M	Q	V	L	N	F	V	A	:
GLLMVILSLIFM	K	G	N	S	A	R	-	E	S	L	V	M	D	V	L	K	K	L	R	V	D	P	E	K	R	H	K	T	F	G	D	V	--	K	K	L	V	K	D	E	F	V	R	O	K	Y	L	E	Y	I	R	V	P	H	S	E	-	P	P	E	Y	E	F	L	W	-	G	P	R	A	A	H	E	---	T	S	K	M	Q	V	L	R	F	V	A	:	
GLLMIVLGLIFM	K	G	N	T	I	K	-	E	T	E	V	M	D	F	L	R	R	L	G	V	P	T	K	K	H	L	I	F	G	D	P	--	K	K	L	I	T	E	E	F	V	R	O	R	Y	L	E	Y	R	R	I	P	H	T	D	-	P	V	D	Y	E	L	Q	W	-	G	P	R	T	N	L	E	---	T	S	K	M	K	V	L	K	F	V	A	:		

Vazební partnere i ko-evoluují



Madaoui et al, PNAS, 2007

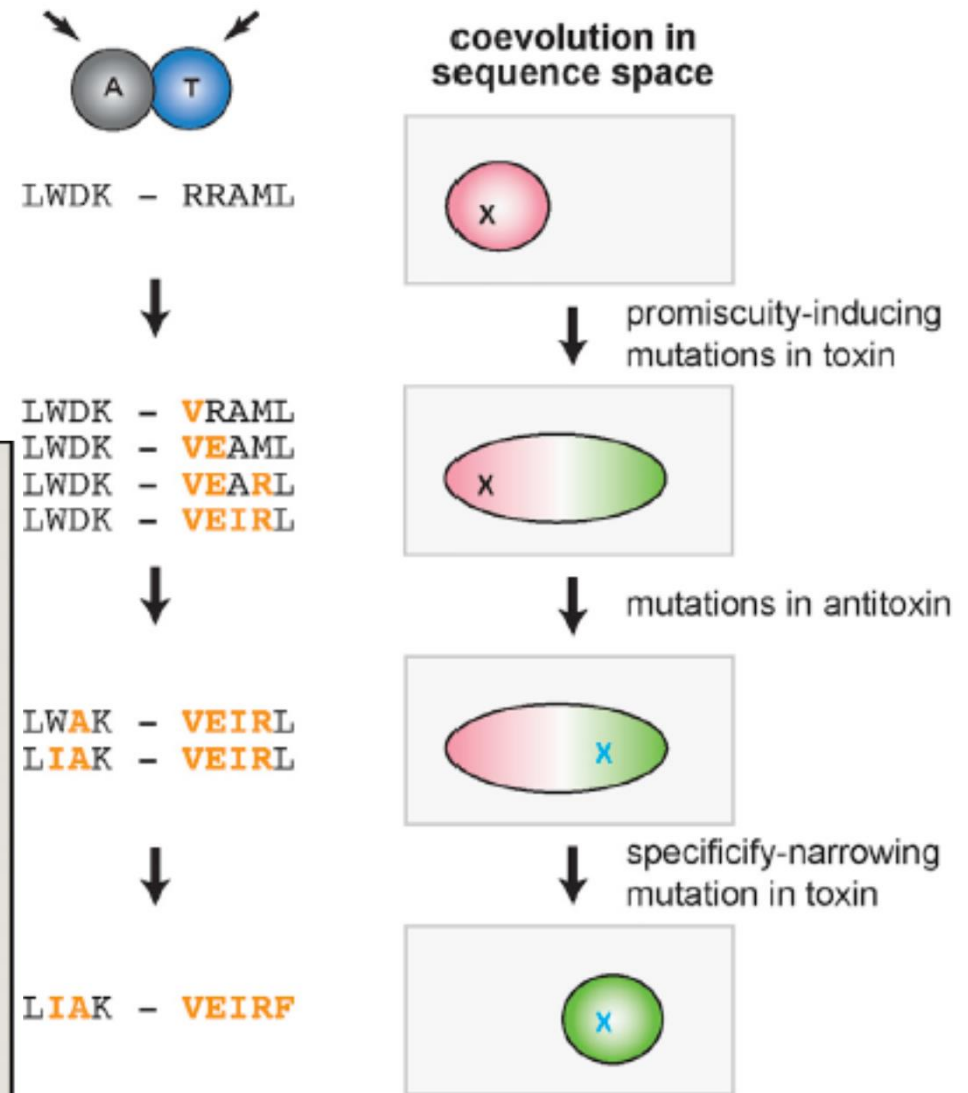
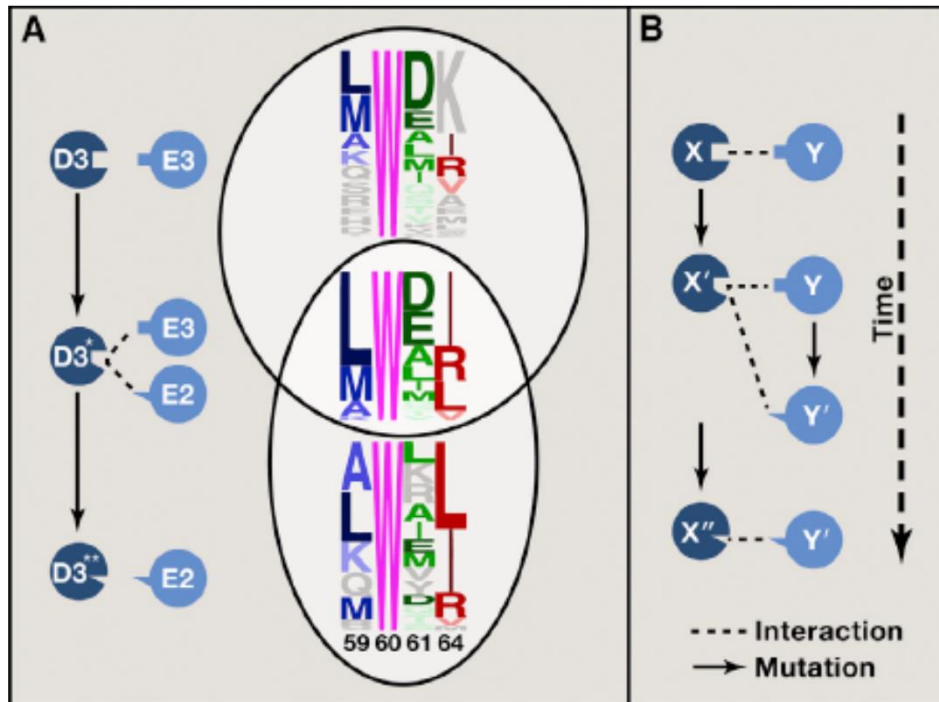


Aakre et al, Cell, 2016

- nutnost zachování funkce nesvedí o compensatory mutation%
 (mutace v jednom z proteinů přímo kompenzována mutací v partnerském proteinu) . skompensace%p
 ichází postupně přes promiscuous intermediate%
 mutace

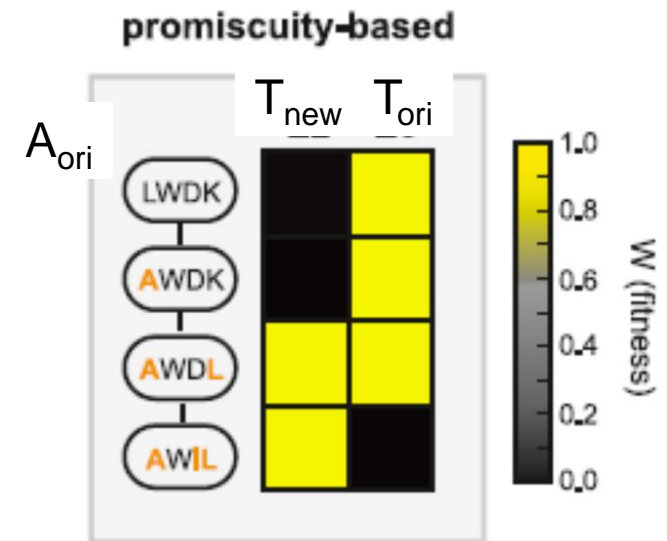
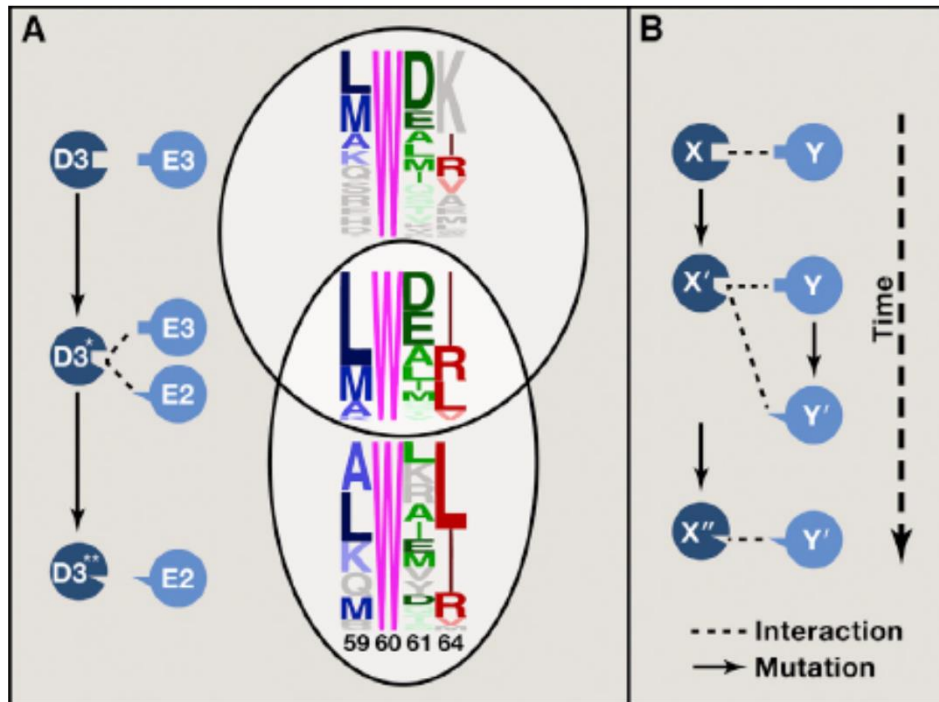
Vazební partnere i ko-evoluují

- promiscuous intermediate%
mutace jednoho proteinu
mohou být doprovázeny
promiscuous%mutacemi
druhého proteinu
(nedochází ke ztrát PPI)



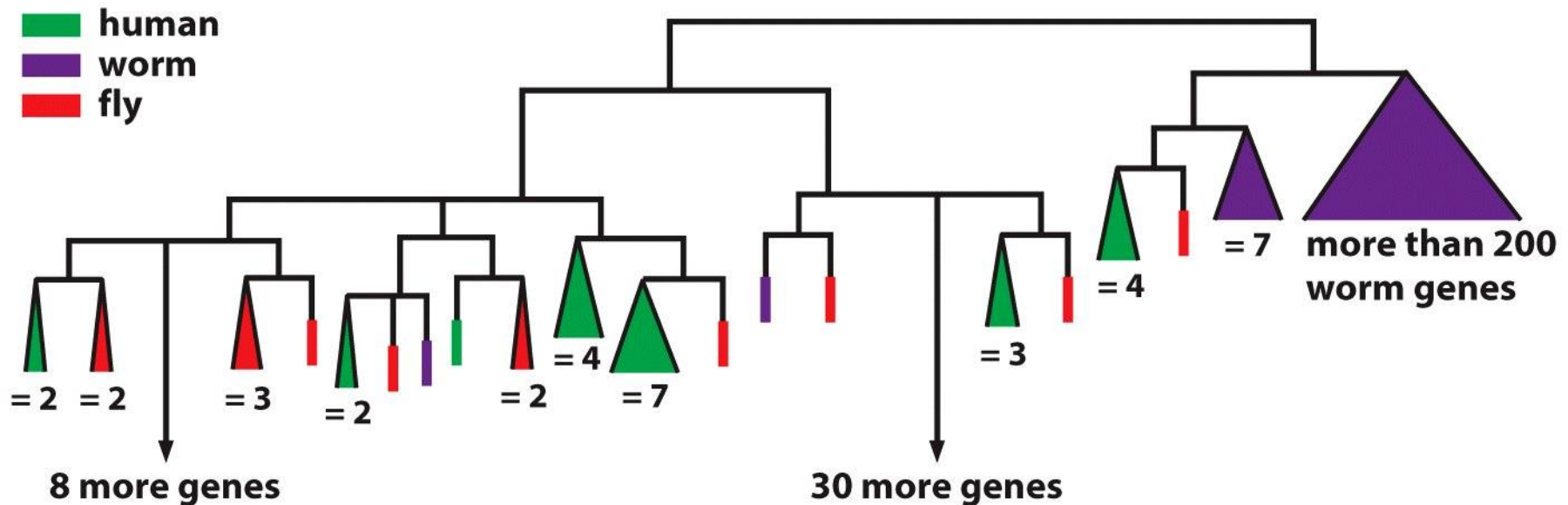
Vazební partne i ko-evoluují

- u promiscuous intermediate mutací nedochází ke ztrát PPI
- promiscuous intermediate může interagovat i s duplikovaným proteinem (např. také ovšem specifickým . specifický komplex)
- později se může soddílit a vytvořit nový komplex (paralelní ko-evoluce = drift)



Vznik proteinových rodin

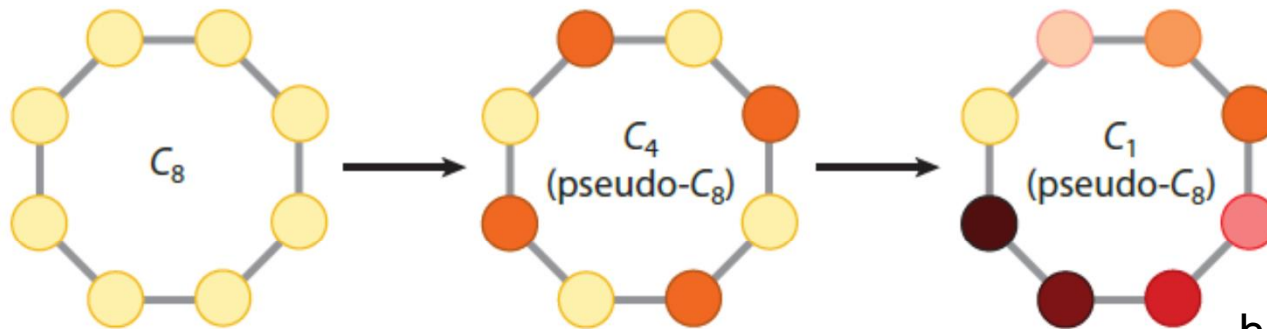
- selek ní tlak na stabilitu a funkci - nutnost zachování funkce neposkytuje p íliz prostoru pro evoluci/rozvoj nových vlastností
- pro rozvoj nových vlastností, nových druh - spíše ne0 druhov specifické mutace protein lze vid t **expansi r zných genových/proteinových rodin** v r zných živo izných druzích



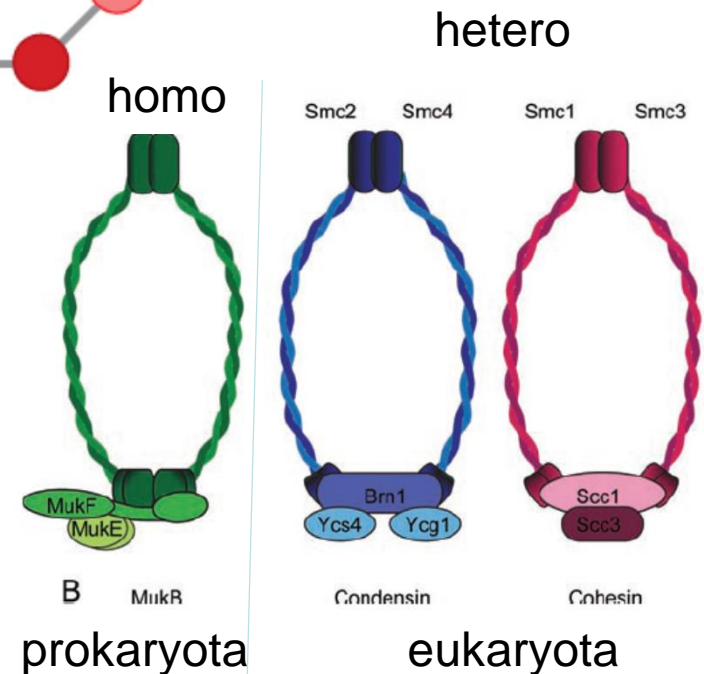
(p íklad superrodiny jaderných hormonálních receptor)

- **duplikace a divergence** jsou hlavními tahouny evolučních procesů (všechny geny/proteiny jsou potomky několika ancestrálních gen/proteinů (foldů), které existovaly v nejasných formách (nyní cca 1000 foldů na >100000 struktur v PDB, odhad je cca 2000 foldů))

a Gene duplication

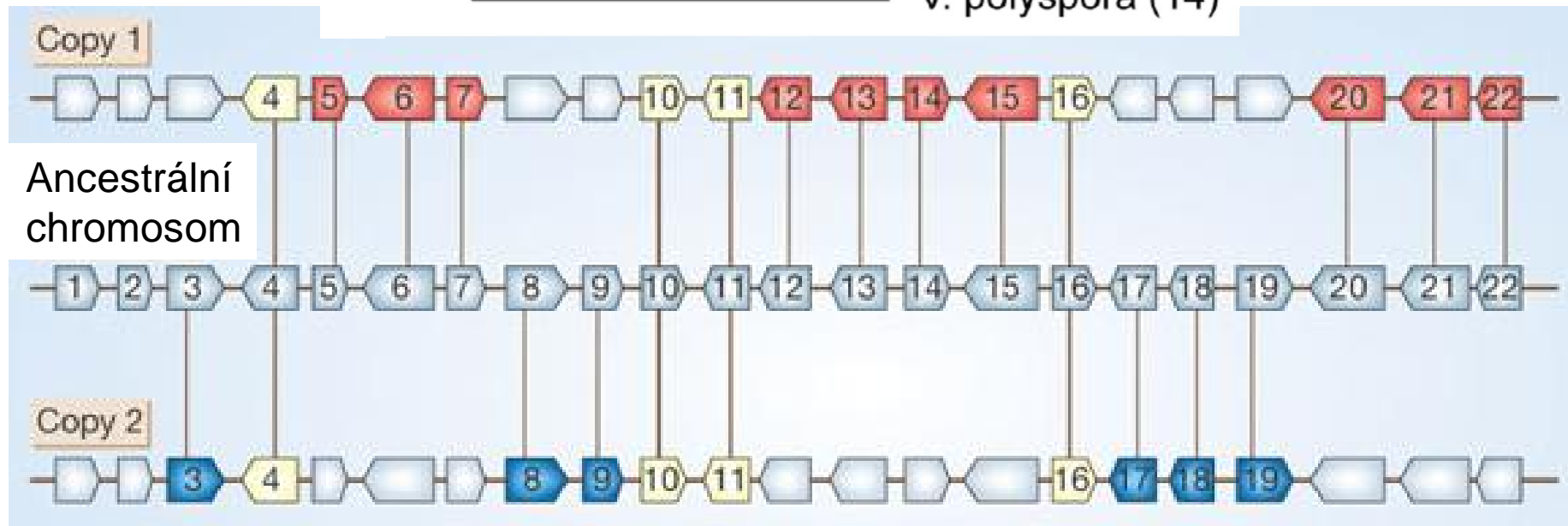
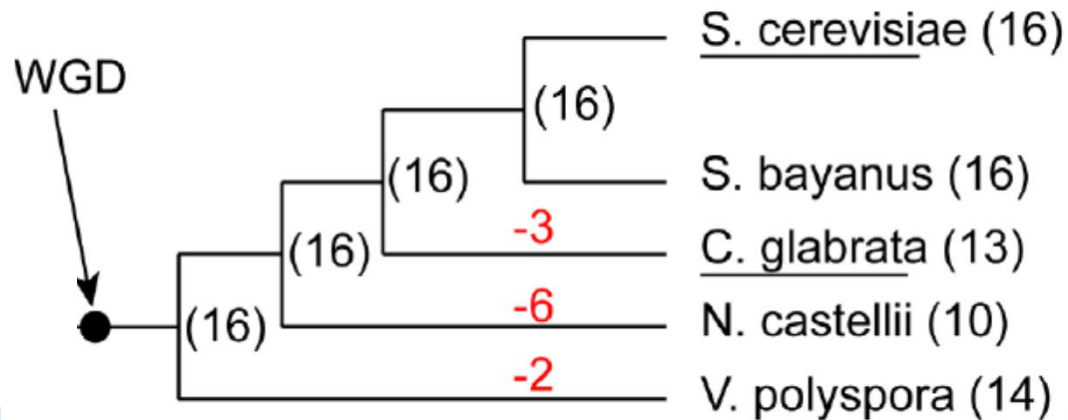


- po **duplikaci** jsou oba proteiny stejné a vytváří stejný homomerní komplex – později jeden protein diverguje a vzniká heteromer

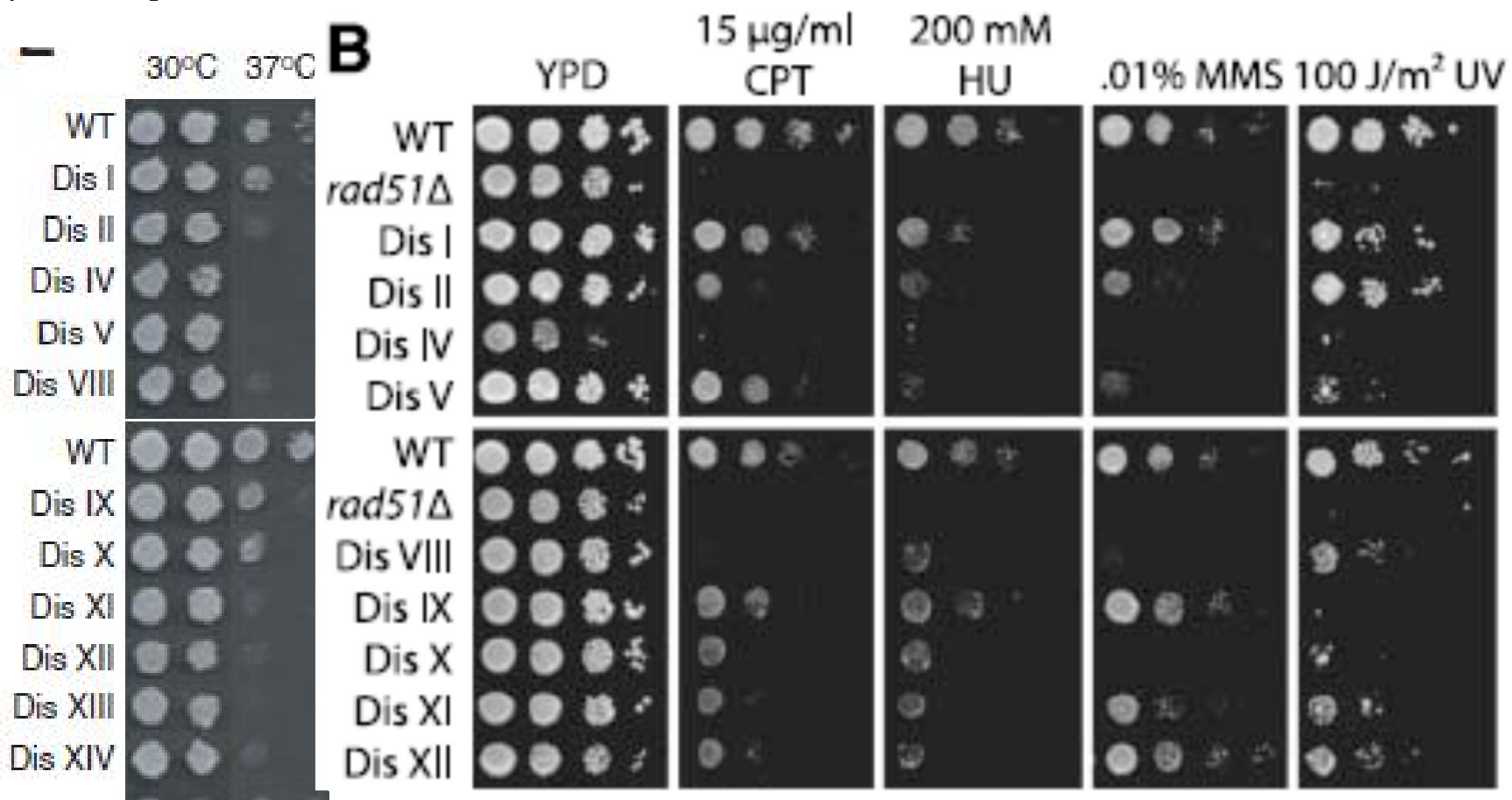


Celogenomová duplikace u kvasinek

cca 30% genomu *S.c.* vzniklo duplikacemi => dozlo k **celogenomové duplikaci** (WGD) => a poté dozlo k p eskupování a redukci segment (i chromosom). polyploidie u kytek ò



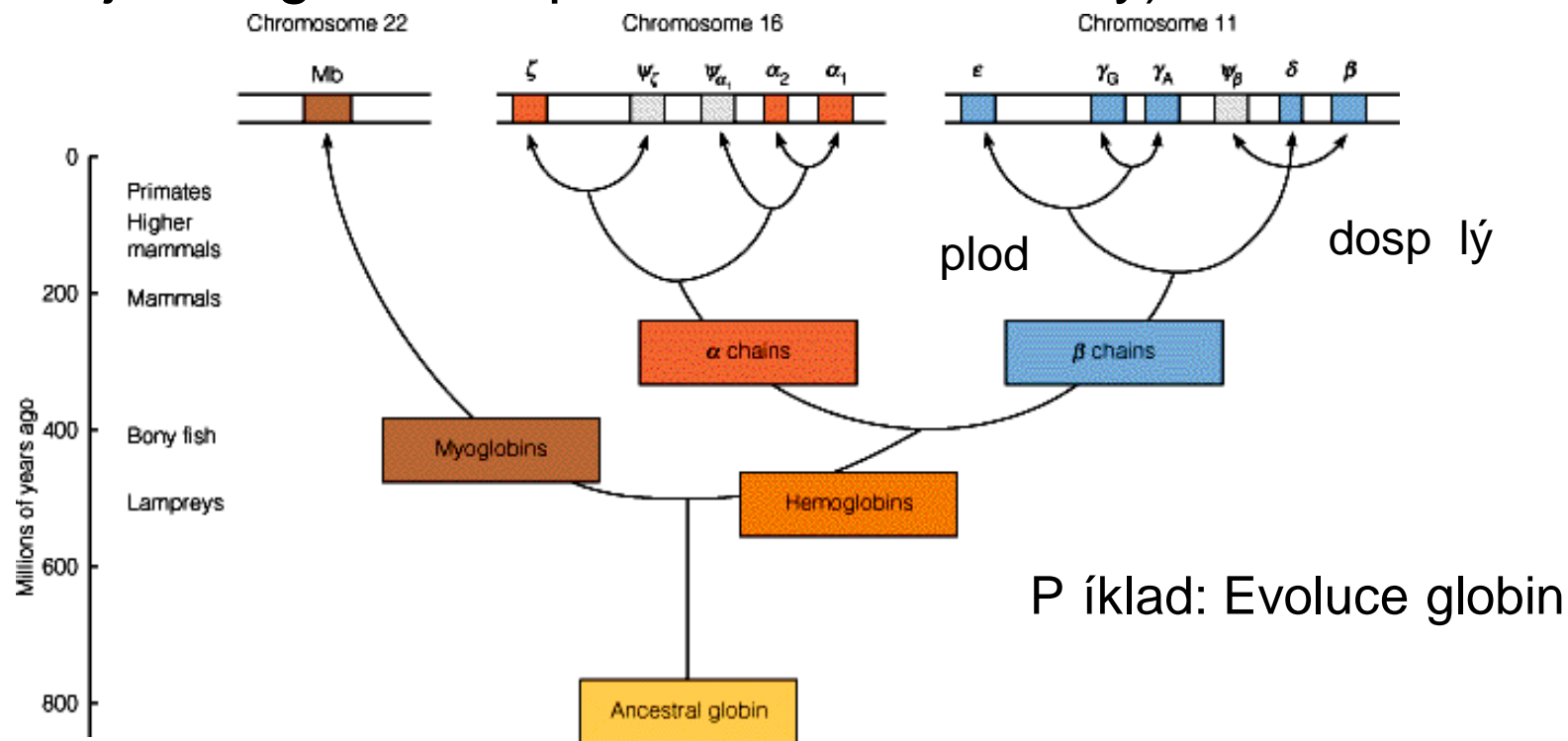
-duplikace ALE δ . na po átku stejné sekvence = stejné funkce - vyzdí hladina proteinu/ m 0e být toxická (**aneuploidie** . kvasinky s 1 chromosomem navíc, nádorové bu ky)



Shelzer et al, Science (2011)

- nadbytek protein (nap . transkrip ních faktor) nebo nerovnováha podjednotek komplex znamená disregulaci n kterých proces

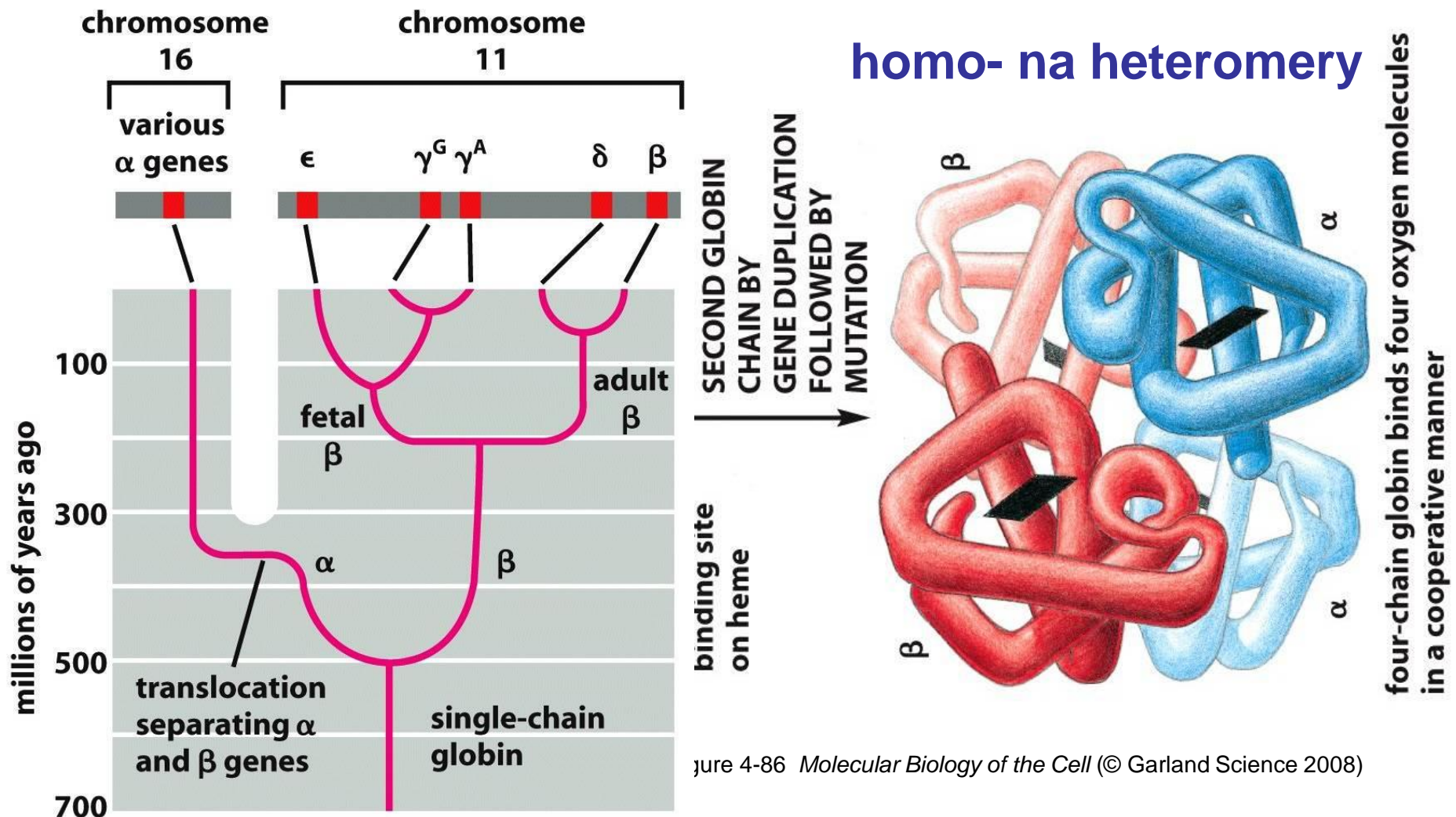
- duplikace . **reverzní transkripce** a integrací DNA (pouze individuální geny nebo pouze domény = exony)
- na počátku stejné sekvence = stejné funkce (pod jinými **promotory** . jiný lokus tzn. jiné **zaintegrované smRNA** tzn. jiná regulace exprese . **nové** buky)



- následují **mutace** . inaktivující tj. pseudogeny (ustaví hladinu proteinu zpět na původní) nebo nefunkční (zastavují expresní-chaperonový aparát . snaha odstranit)

Evolve rodiny globin (duplikace)

- ervy, hmyz a primitivní ryby mají jeden globin (150AMK)

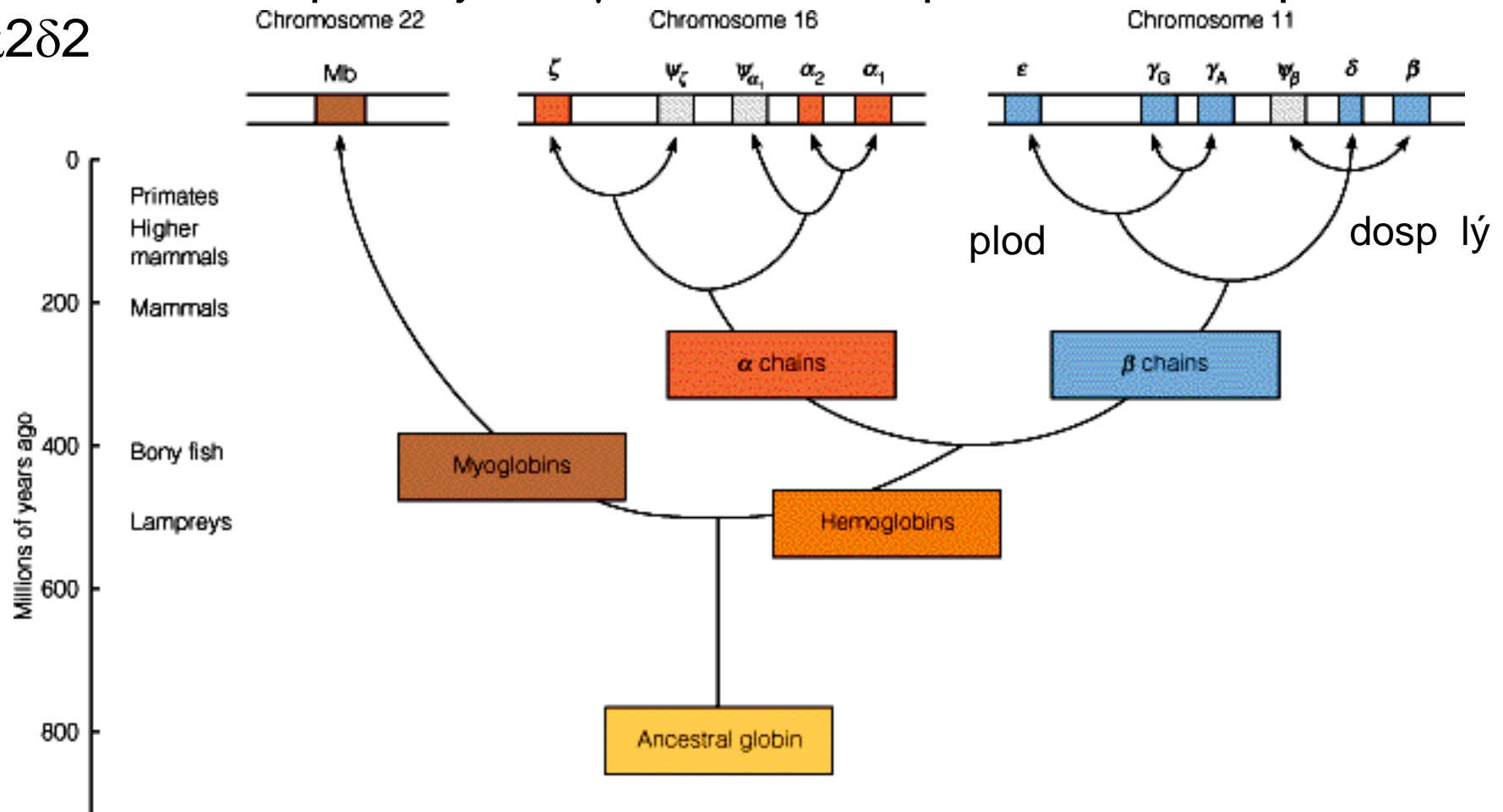


- vyzší obratlovci mají α - a β -globin (tvoří $\alpha_2\beta_2$ komplex . úinněji p enos kyslíku) . vyvinul se u vyzších ryb (500Mya)

Evoluce rodiny globin (duplikace)

- u savc se dále duplikoval β -globin (**paralog**) - exprimován specificky v embryu . má vyšší afinitu ke kyslíku a napomáhá přenosu kyslíku z krve matky do krve plodu

- dále se duplikoval a specializoval se na různá vývojová stádia $\alpha_2\varepsilon_2$ a později $\alpha_2\gamma_2$ - k další duplikaci došlo u primátů $\alpha_2\delta_2$



- následují **mutace** . modifikující p vodní protein na novou variantu (podobná funkce)

P íklad: histony - histon fold + odlišné sekvence (odlišn PTM) odlišné funkce (stále v rámci nukleosom /chromatinu)

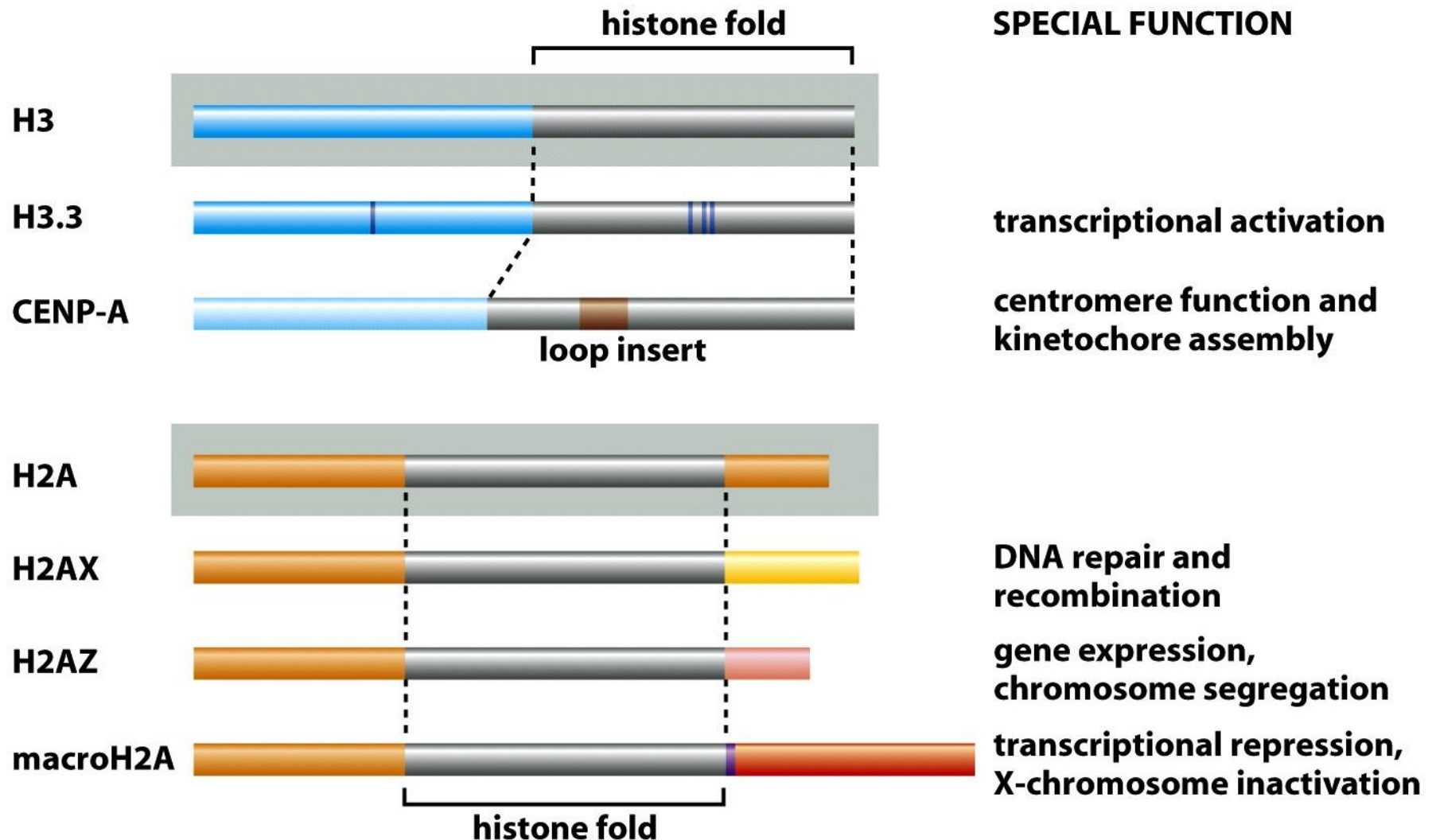


Figure 4-41 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

- histony > NF-Y transkripce (ohyb) > TAF (strukturní TFIID)

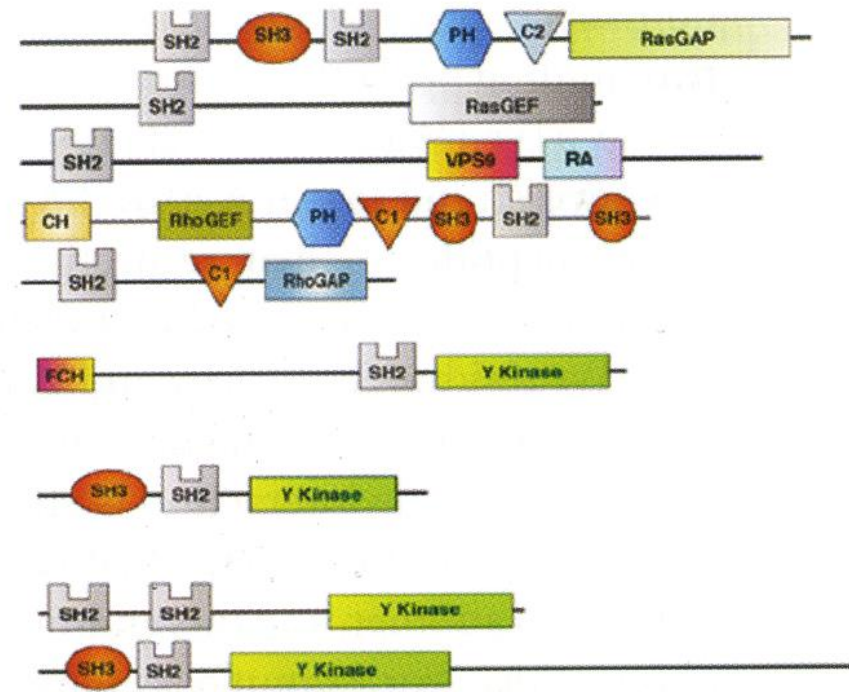
- duplikace celého genu nebo pouze **domény** . v tžina domén v proteinech obratlovc pochází/existuje v bezobratlých . 7% lidských protein /domén je specifických pro obratlovce)
- opakování domén (imunoglobuliny apod.) nebo spojování r zných domén
- f ze domén nazna uje funk ní p íbuznost nebo dokonce p ítomnost v komplexu (v organismu s nef zovanými doménami - ChimeraDB)

Small GTPase
Signaling

Ras-GAP
Nsp1,2,3
Rin1
Vav1,2,3
Chimerin

Kinases

Fps, Fer
Src, Csk, Ctk/Hyl,
Fgr, Fyn, Yes, Hck,
Lck, Lyn, Blk, Frk,
Brk, DJ697K14.1
Zap70, Syk
c-Abl, Arg/Abl2



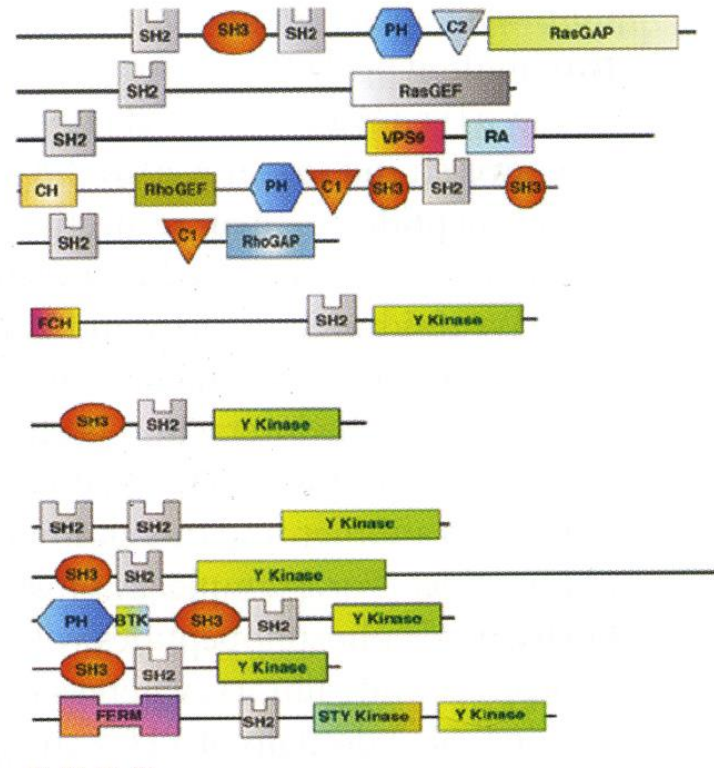
- duplikace **domény** (v tzinou koreluje s exonem)
- hranice domény jsou v tzinou kódovány **introny** . bez intron by bylo obtí0n jzí p esn vybrat pouze sdoménovou%00 ást sekvence
- duplikací a **shufflingí domén** . poskládají se nové geny/proteiny . vytvá í nová funk ní/fyzická provázání (interakce => networks%00

Small GTPase Signaling

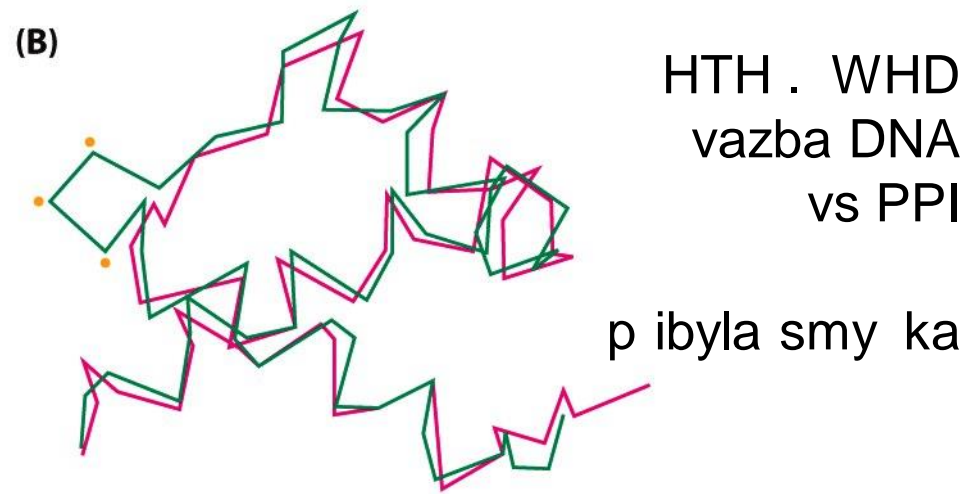
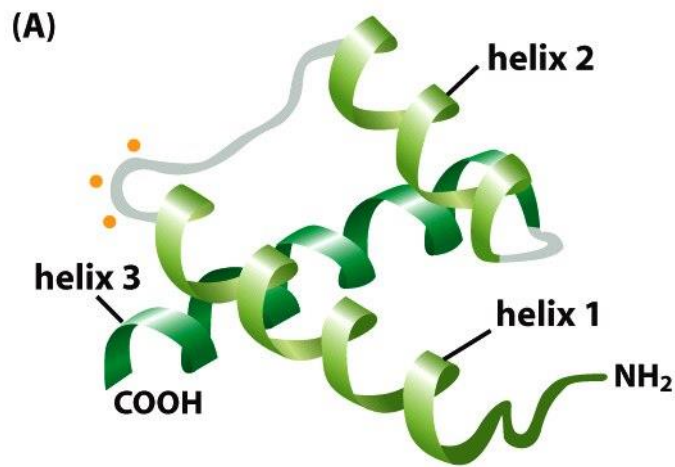
Ras-GAP
Nsp1,2,3
Rin1
Vav1,2,3
Chimerin

Kinases

Fps, Fer
Src, Csk, Ctk/Hyl,
Fgr, Fyn, Yes, Hck,
Lck, Lyn, BIK, Frk,
Brk, DJ697K14.1
Zap70, Syk
c-Abl, Arg/Abl2
Btk, Tec, Itk, Bmx
Txk
Jak1,2,3,Tyk2



- duplikací a **shufflingí domén** . poskládají se nové geny/proteiny
- nová doména (protein) není pod tlakem funkčním%0ale z stává pod tlakem sstrukturním%0a sinterak ním%0o



(C)

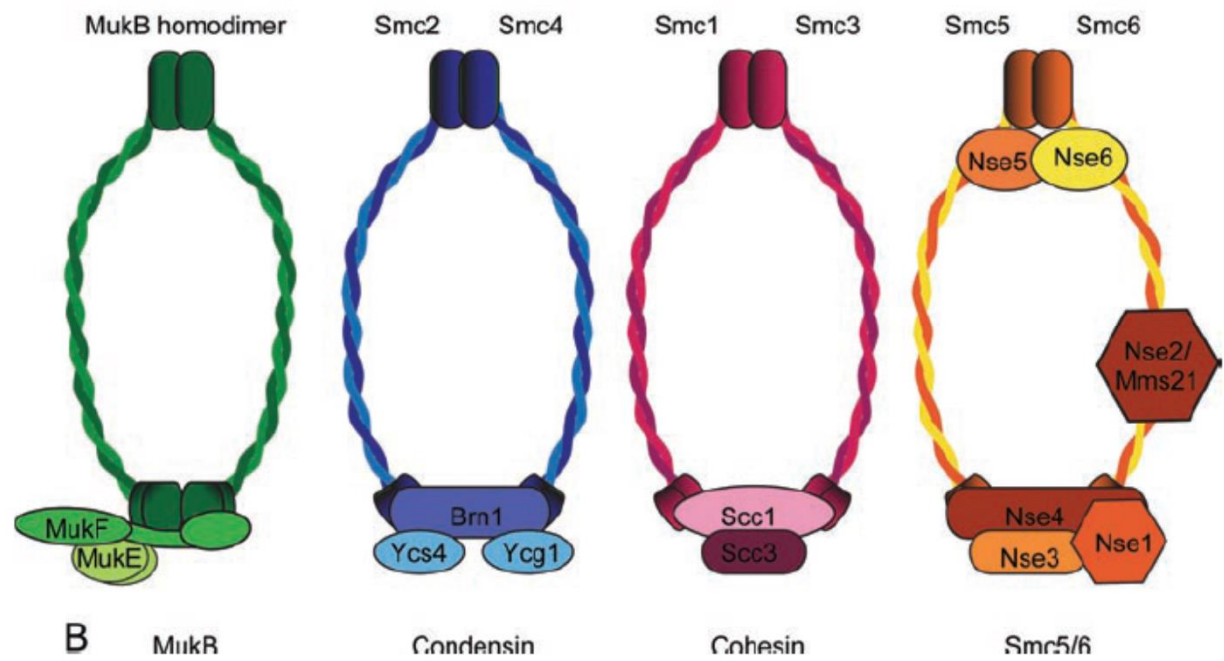
Hydrofobní Ě struktura, bazické Ě vazba DNA

yeast	G	H	R	F	T	K	E	N	V	R	I	L	E	S	W	F	A	K	N	I	E	N	P	Y	L	D	T	K	G	L	E	N	L	M	K	N	T	S	L	S	R	I	Q	I	K	N	W	V	S	N	R	R	R	K	E	K	T	I	COOH
Drosophila	H	2	N	R	T	A	F	S	S	E	O	L	A	R	L	K	R	E	F	N	E	-	-	-	R	Y	L	T	E	R	R	R	Q	L	S	S	E	L	G	L	N	E	A	Q	I	K	I	W	F	Q	N	K	R	A	K	I	K	S	COOH

Figure 3-13 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

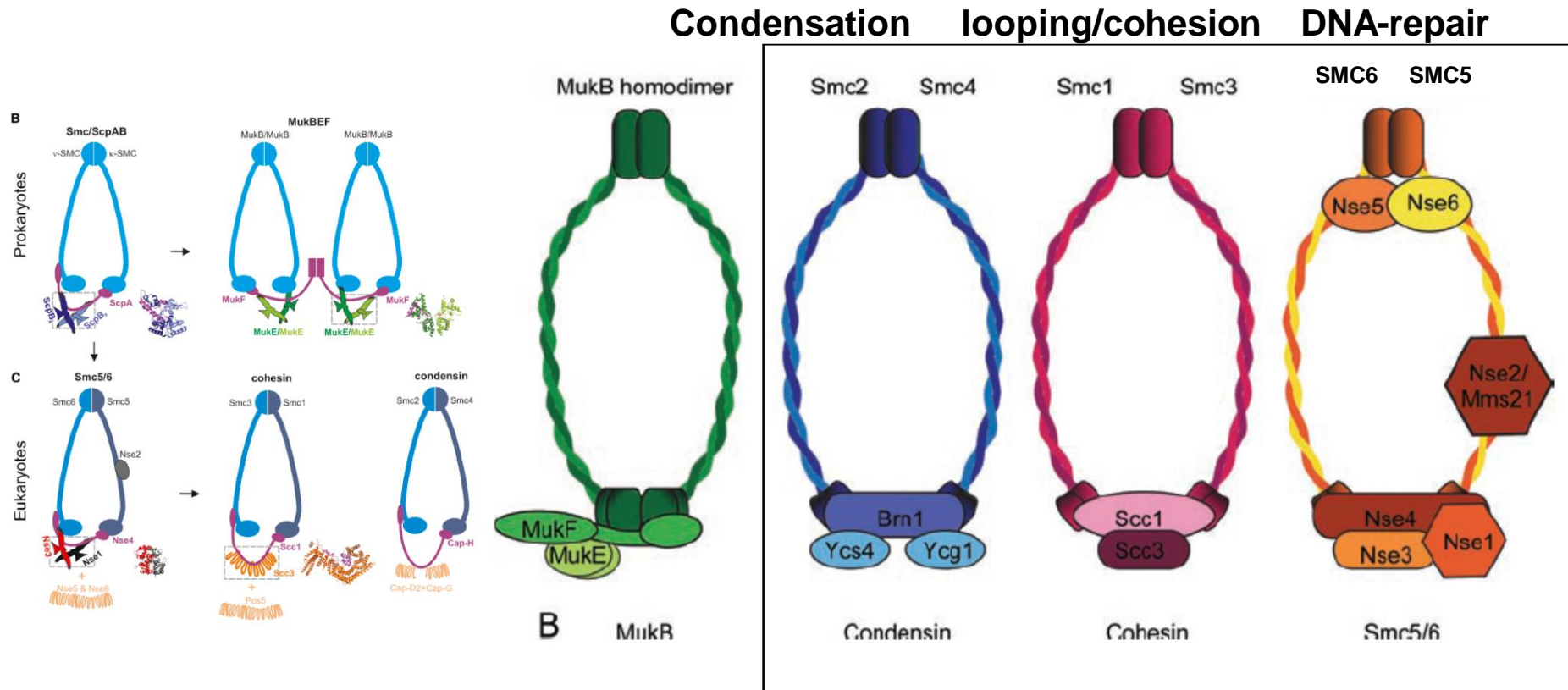
- z stává hydrofobní profil (hydrofobní AMK jsou uvnitř a drží strukturu domény) . m ní se povrch (m 0ete hledat sparalogy%0b podle 3D struktury, sekvence <25% ident. . funkce ? odlišná)

- staré proteiny jsou konzervovány strukturálně a funkcionalitě (funkce znamená vztahem konzervací interakcí (vztahem PPI))
- nová doména (protein) je pod tlakem strukturálním (misfold = degradace) . je ale i pod tlakem povrchovým tj. tendencí povrch interagovat (zvláště hydrofobní povrchy . hydrofobní povrch je rozeznáván chaperony a bez interakčního partnera degradován)
- z toho plyne tendence duplikovaných proteinů vytvářet podobné komplexy (podobné interakce)



Evoluce SMC komplex

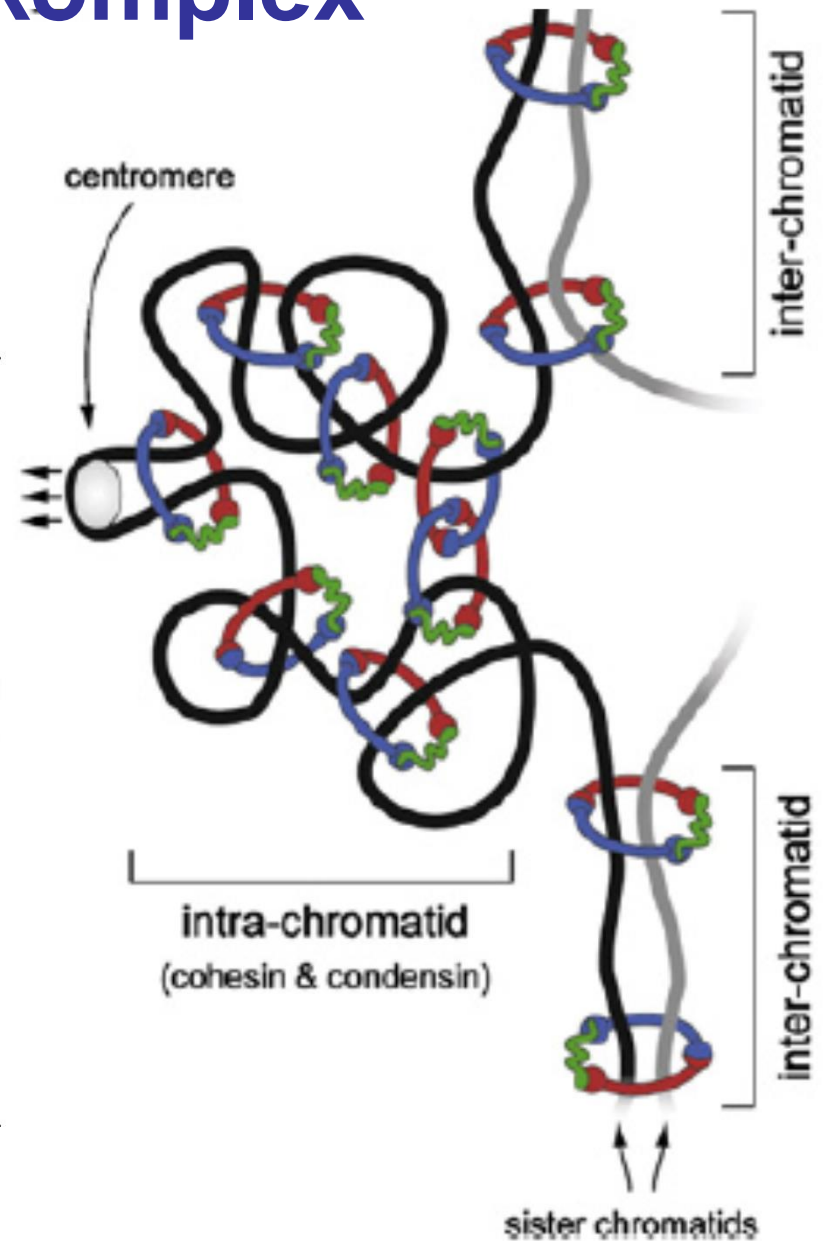
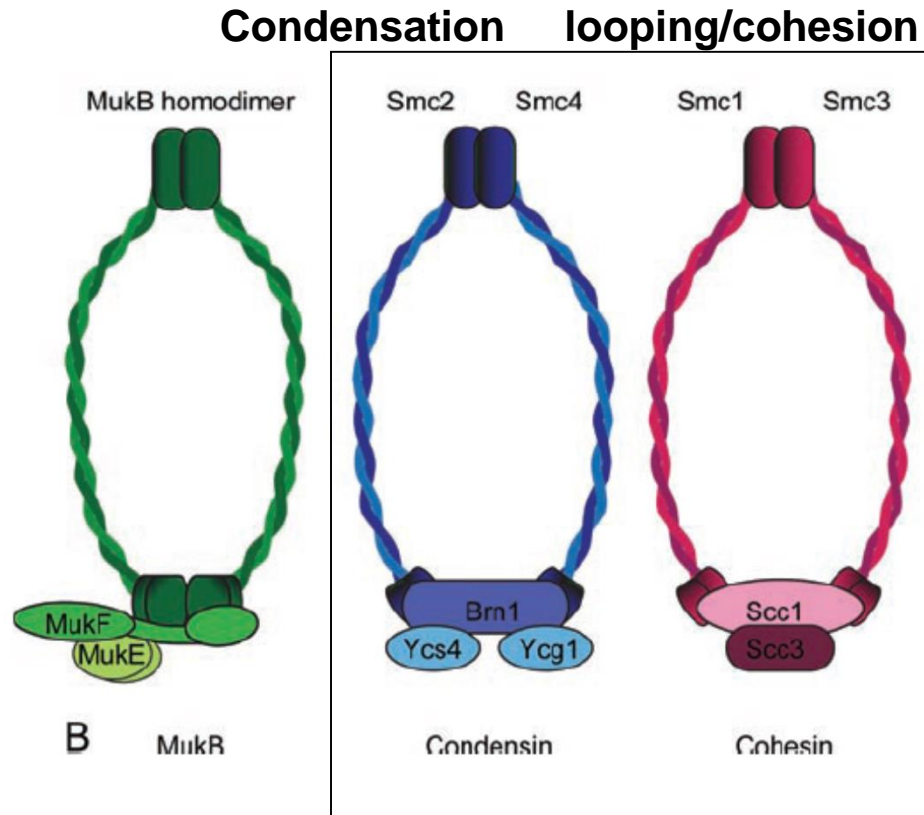
- bakterie mají po jednom komplexu složeném z homodimeru SMC/MukB a 2 Nse



- eukaryota mají 3 SMC komplexy . SMC heterodimery + kleisin (další podjednotky nepříliš konzervované) - (příklad využití konzervovaného motivu a alterace částí systému/komplexu)

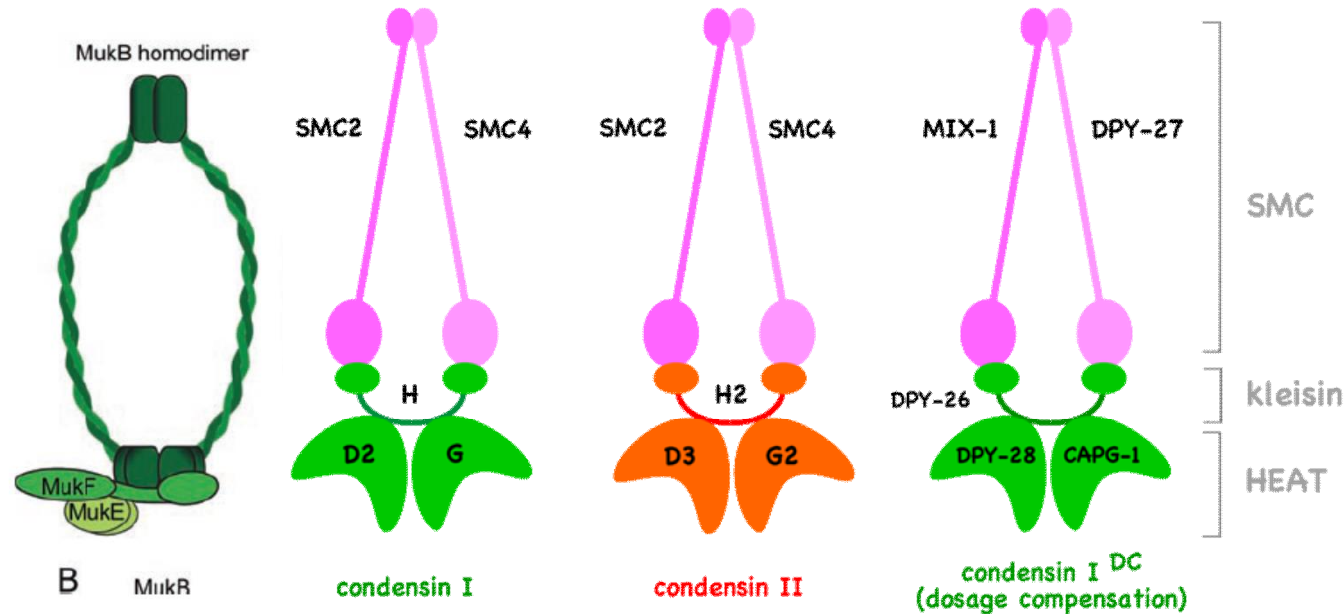
Evolve SMC komplex

- konzervovaný motiv (krouček)
- SMC heterodimery + kleisin



- alterace . kohese x kondensace
(Nse podjednotky, faktory ovlivující loading = místo, as σ)

Name	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	<i>Drosophila</i>	Vertebrates
Smc1	Smc1	Psm1	DmSmc1	Smc1
Smc3	Smc3	Psm3	DmSmc3	Smc3
Scc1	Mcd1/Pds3	Rad21	DmRad21	Rad21
Scc3	Scc3	Psc3	DmSA	SA1 and SA2



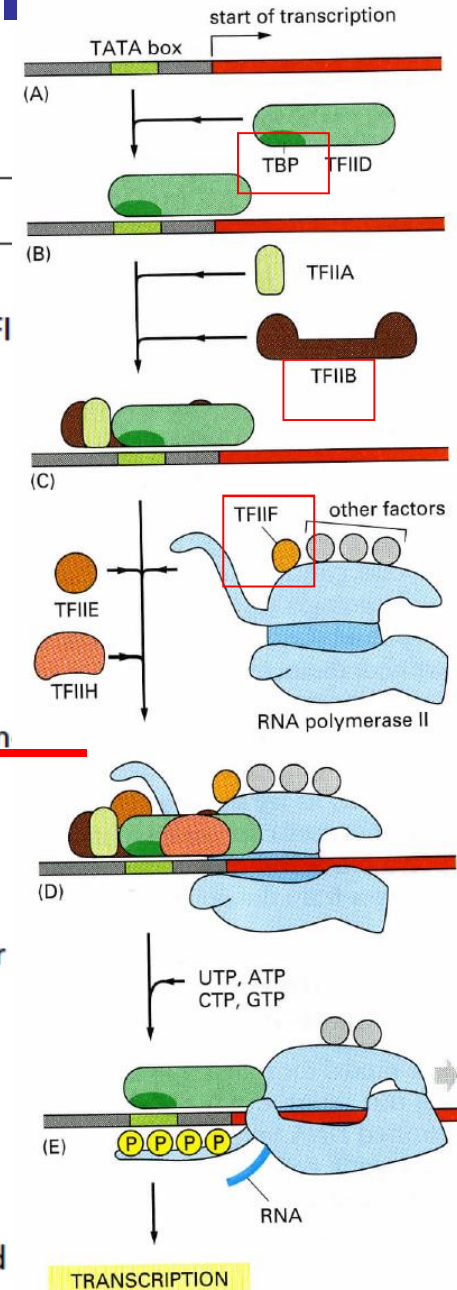
- eukaryota mají 3 SMC komplexy +
- kohesin = mitotický a meiotický (lízí se kleisinem = kvasinky Scc1xRec8, navíc obratlovci Scc3 2x = SA1 a SA2)
- kondensin (I = H+D2+G; II = H2+D3+G2)
- SMC5/6 komplex (lidský = NSE4a x NSE4b-testis/meiosa specific)

RNA pol II a podobnosti s pol I a III

TABLE 1 Components of the human general transcription machinery

Factor	Protein composition	Function
TFIIA	p35 (α), p19 (β), and p12 (γ)	Antirepressor; stabilizes TBP-TATA complex; coactivator
TFIIB	p33	Start site selection; stabilize TBP-TATA complex; pol II/TFI
TFIID	TBP + TAFs (TAF1-TAF14)	Core promoter-binding factor Coactivator Protein kinase Ubiquitin-activating/conjugating activity Histone acetyltransferase
TFIIE	p56 (α) and p34 (β)	Recruits TFIIH Facilitates formation of an initiation-competent pol II Involved in promoter clearance
TFIIF	RAP30 and RAP74	<u>Binds pol II and facilitates pol II recruitment to the prom</u> Recruits TFIIE and TFIIH Functions with TFIIB and pol II in start site selection Facilitates pol II promoter escape Enhances the efficiency of pol II elongation
TFIIH	P89/XPB, p80/XPD, p62, p52, p44, p40/CDK7, p38/Cyclin H, p34, p32/MAT1, and p8/TFB5	ATPase activity for transcription initiation and promoter Helicase activity for promoter opening Transcription-coupled nucleotide excision repair Kinase activity for phosphorylating pol II CTD E3 ubiquitin ligase activity
pol II	RPB1-RPB12	<u>Transcription initiation, elongation, termination</u> Recruitment of mRNA capping enzymes Transcription-coupled recruitment of splicing and 3' end CTD phosphorylation, glycosylation, and ubiquitination

TBP-výechny 3 pol



RNA polymerasy

Pol I = 12 + A49/34.5

Pol II = 12 podjednotek (Tabulka)

Pol III = 12 + C37/53 + C82/34/31

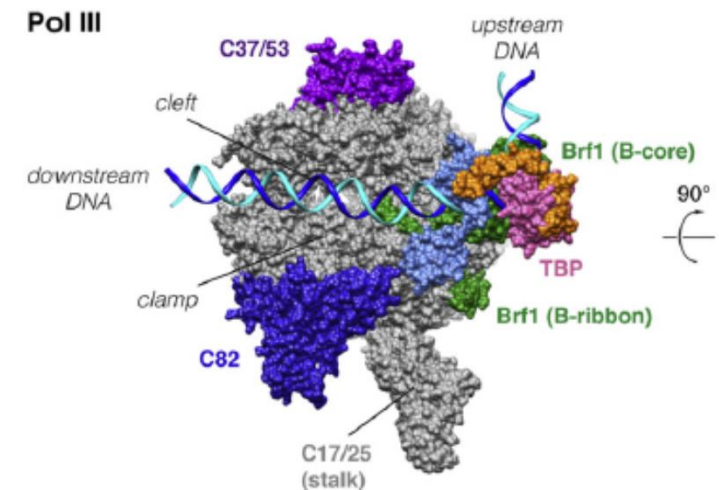
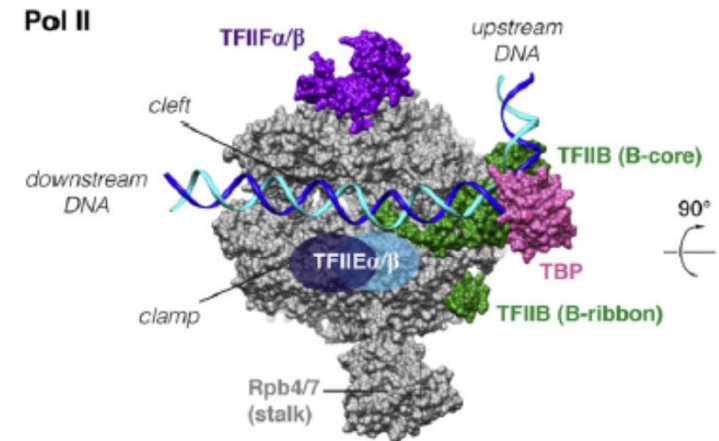
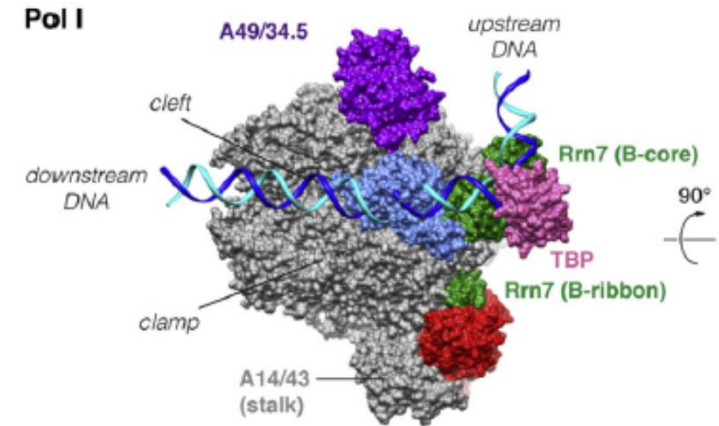
TBP
TFIIB

Table 1. Yeast RNA Polymerase Subunits and Initiation Factor Homologies

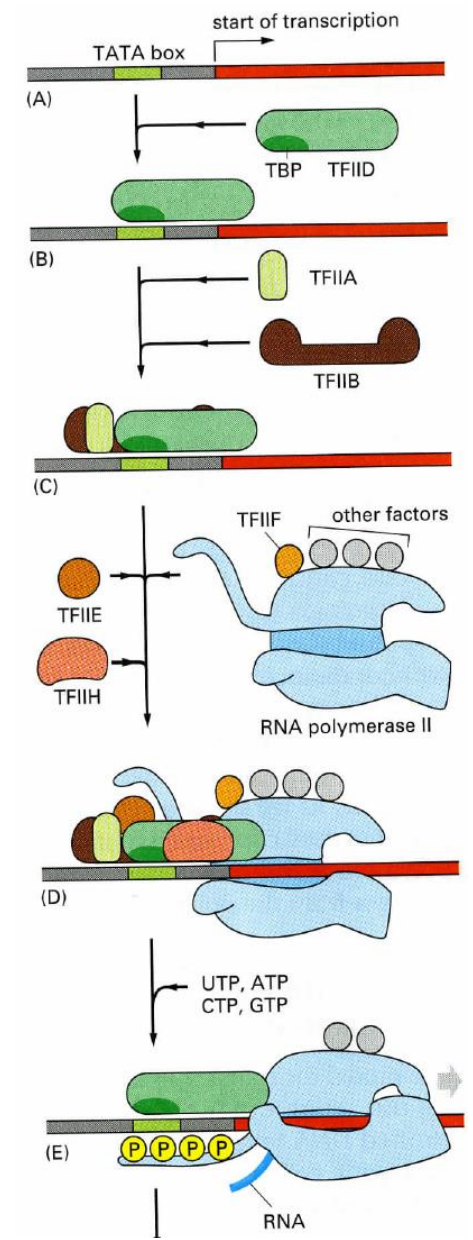
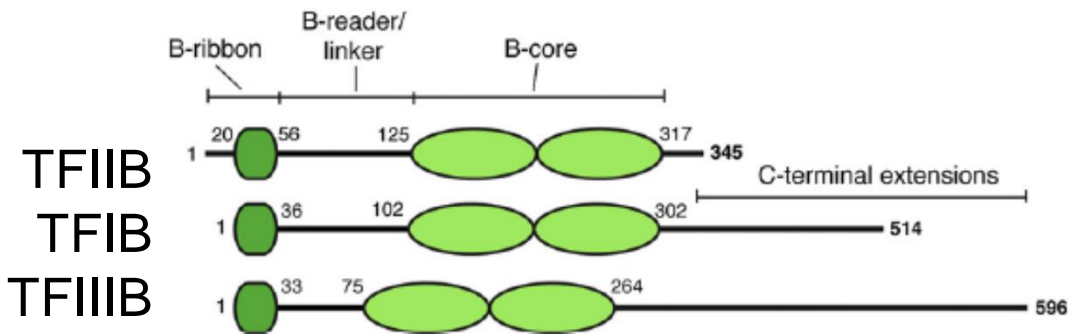
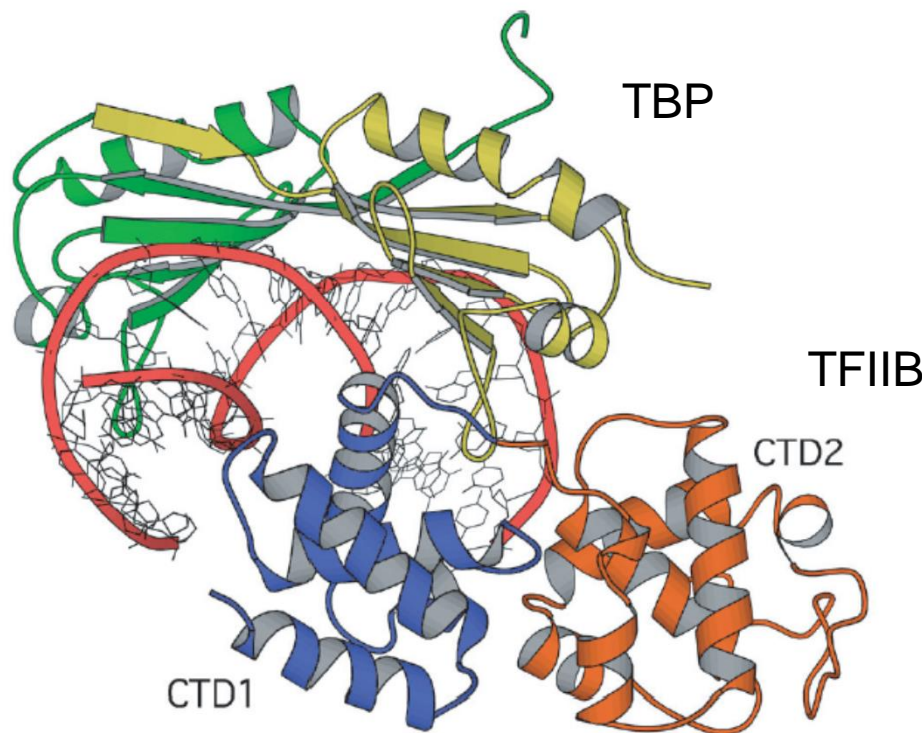
Pol II	Pol I	Pol III	Function
Polymerase Core			
Rpb1	A190	C160	Active center
Rpb2	A135	C128	Active center
Rpb3	AC40	AC40	
Rpb11	AC19	AC19	
Rpb9	A12.2 N ribbon	C11 N ribbon	RNA cleavage
TFIIS C-ribbon ^a	A12.2 C ribbon	C11 C ribbon	RNA cleavage
Rpb5	Rpb5	Rpb5	
Rpb6	Rpb6	Rpb6	
Rpb8	Rpb8	Rpb8	
Rpb10	Rpb10	Rpb10	
Rpb12	Rpb12	Rpb12	
Polymerase Stalk			
Rpb4	A14	C17	Initiation complex formation
Rpb7	A43	C25	Initiation complex formation

Vannini & Cramer, Mol Cell, 2012

Hoffmann et al, Nature, 2015



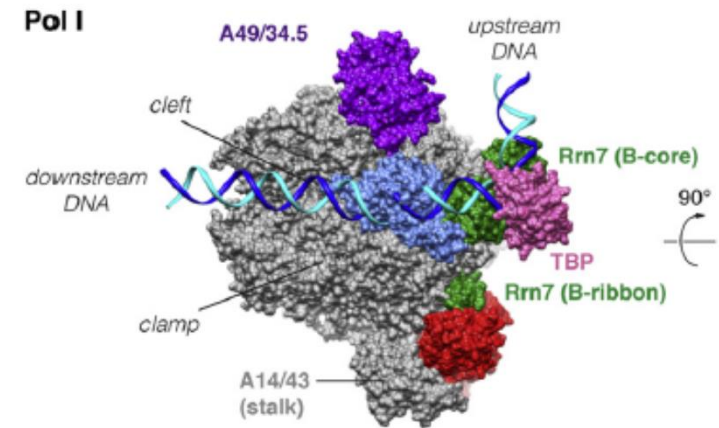
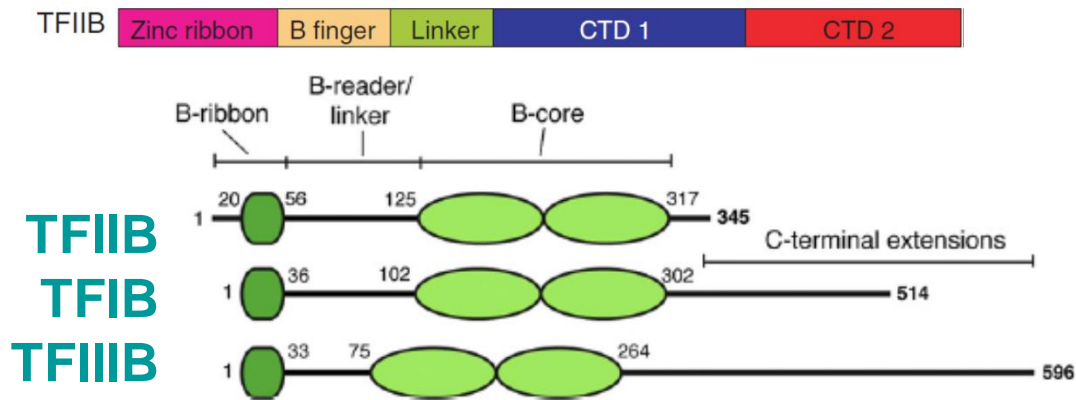
- TFIIB (C-konec) váže TBP a 6-7bp up- a downstream od ohybu DNA přes cukrfosfátovou kostru (kolem TATA boxu)



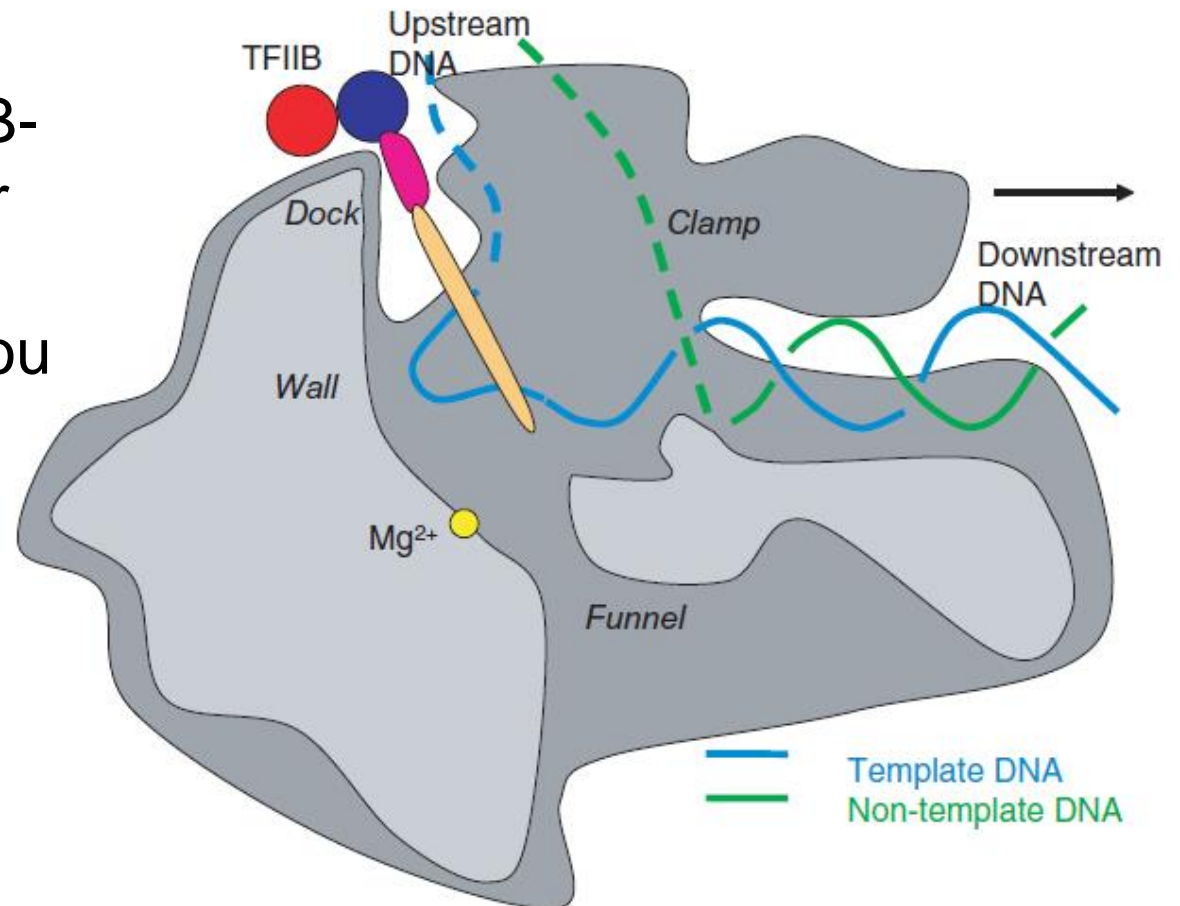
1VOL

Nikolov et al, Nature, 1995

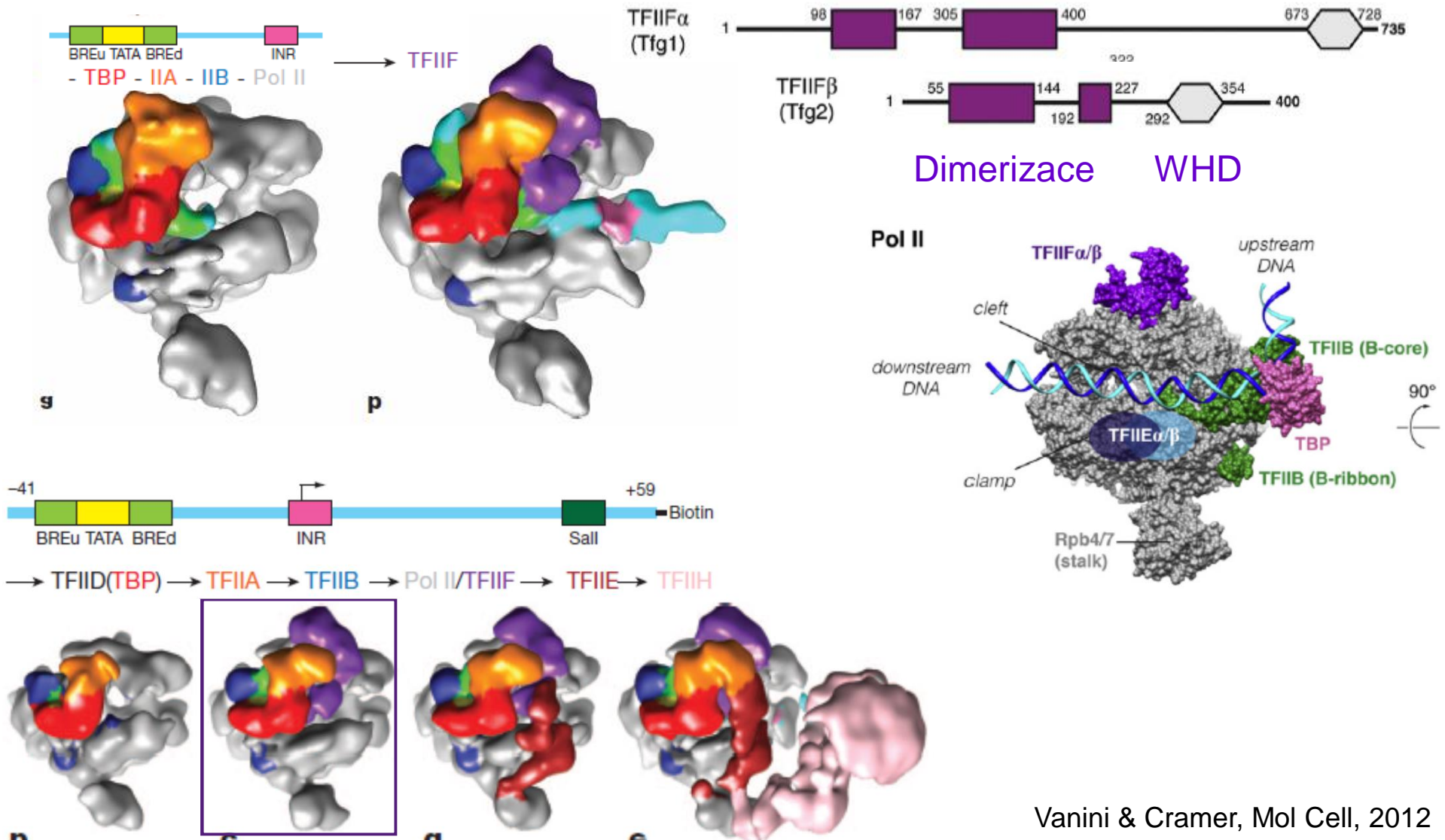
Vannini & Cramer, Mol Cell, 2012



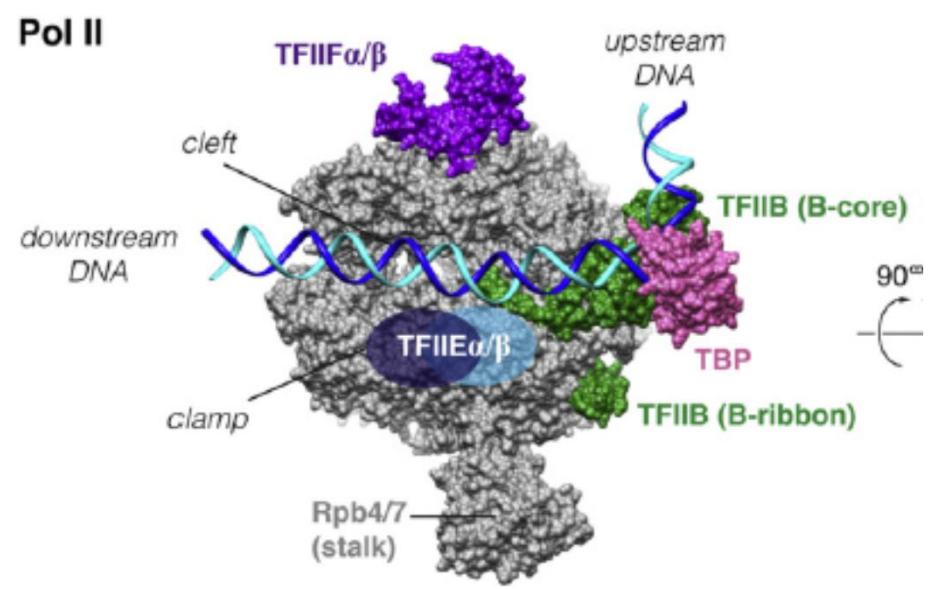
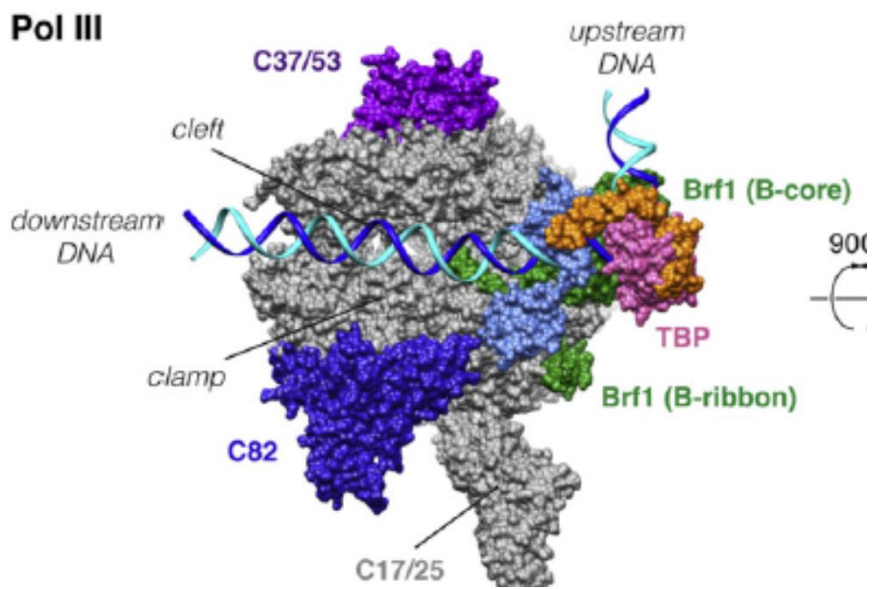
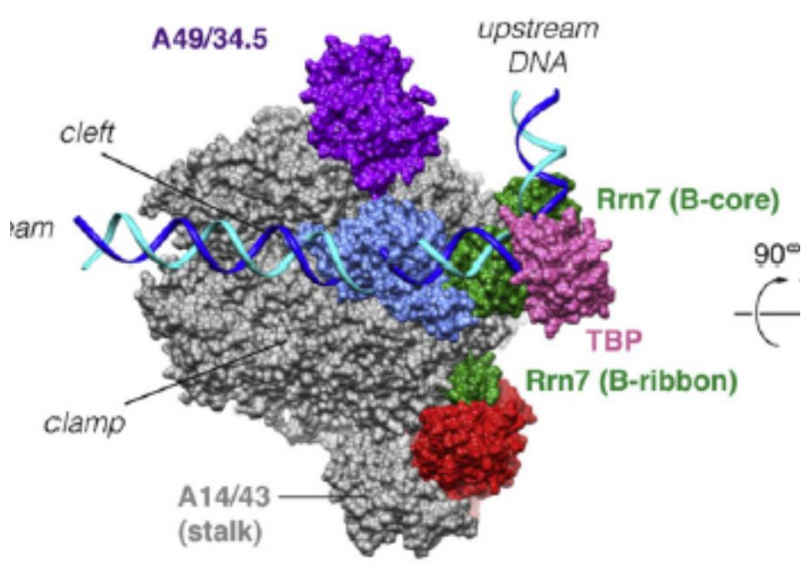
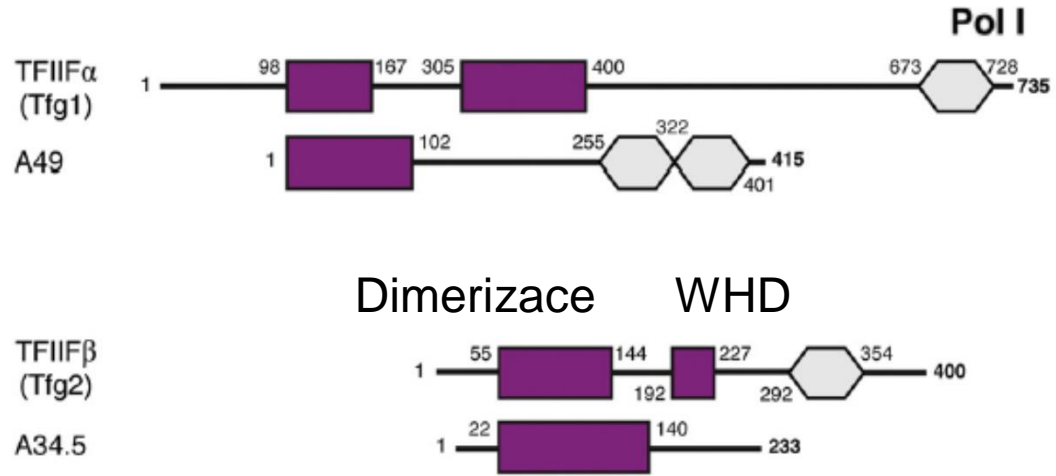
- Zn-ribbon s dock, B-finger/reader RNA tunel, B-core/CTD1 s wall, B-linker s CC clamp
- podobné natolik, že vázou TBP + ribbon a linker mohou být zaměřeny pro kteroukoli polymerázu . zatímco reader je specifický pro určitou polymerázu

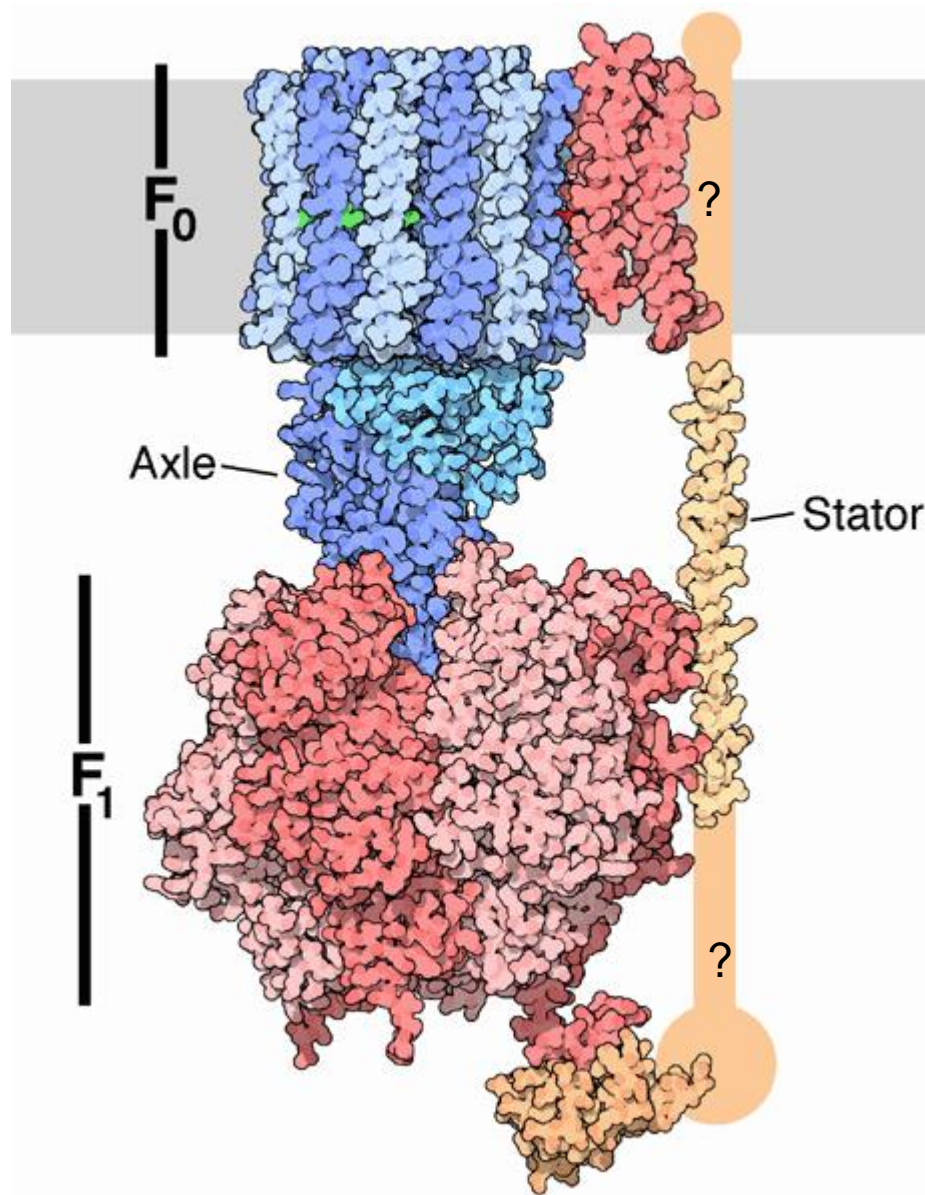


- **TFIIF** se váže na pol II, stabilizuje DNA v prohlubni/cleft RNA pol II a pomáhá TFIIB s nastavením startu
- dimerizace a WHD (váže přímo DNA: BRE_{downstream})

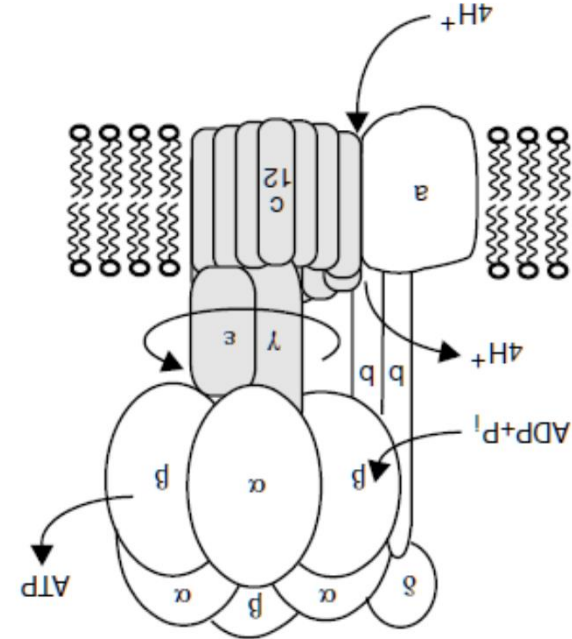


- **TFIIF** se váže na pol II, stabilizuje DNA v prohlubni/cleft RNA pol II a pomáhá TFIIB s nastavením startu
- dimerizace a WHD (váže přímo DNA: BRE_{downstream})



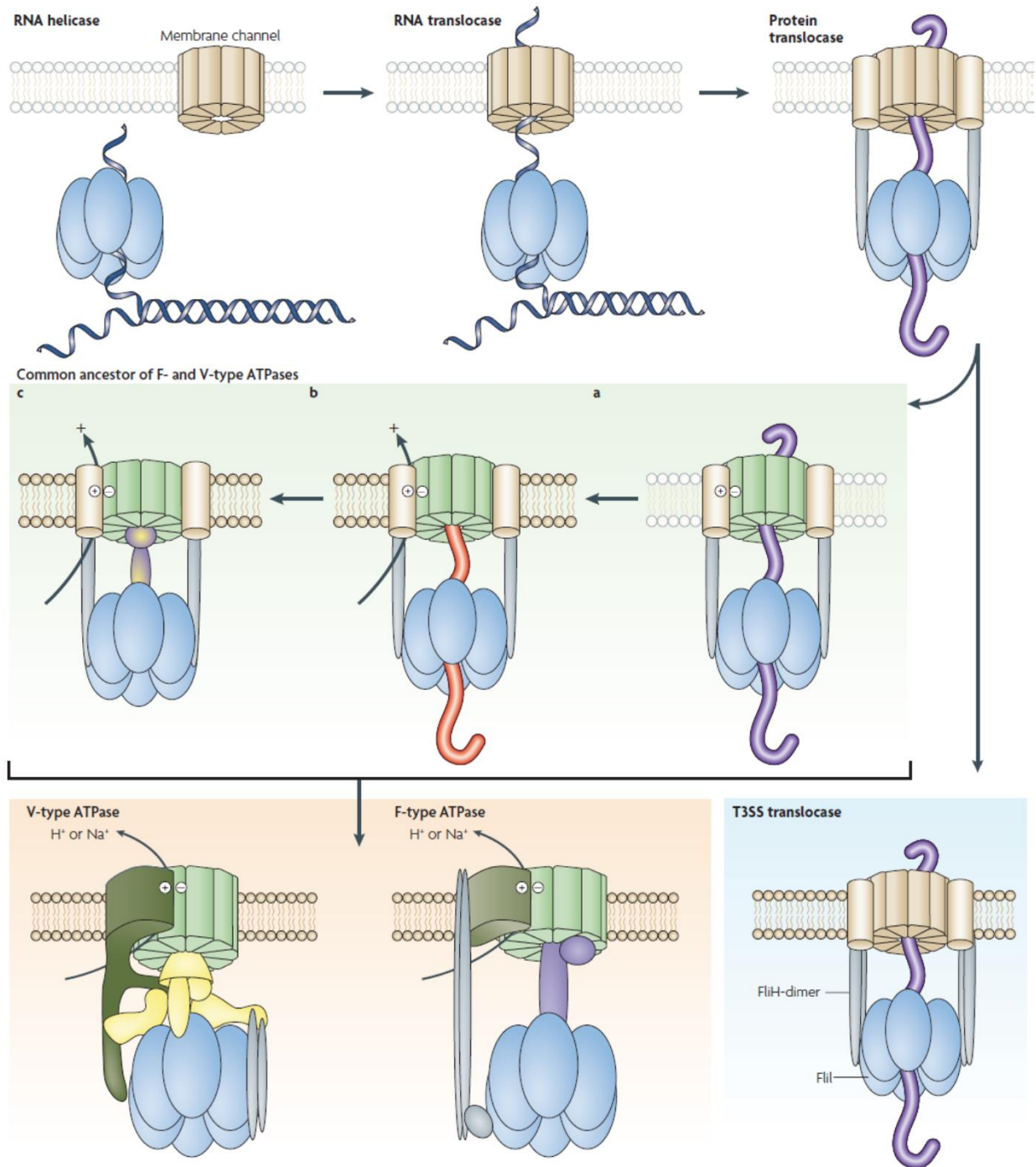


Molekula m síce v prosinci 2005
 Rastogi & Girvin, Nature, 1999



F0 je protonový motor (ulo0en v membrán) pohán ný tokem vodíkových iont (z dýchacího et zce) p es membránu. Tento rotor je spojen s druhým F1 chemickým motorem pohán ným ATP (nebo vyráb jícím ATP). Oba motory jsou spojeny statorem.

sATP syntasa je jedním z div molekulárního sv ta%aJe to dvojitý molekulární motor . snanostroj%o vyráb jící v tzinu ATP (energie).



Mulkiđjanian et al, NRM, 2007

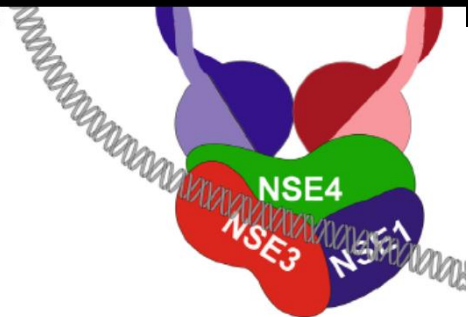
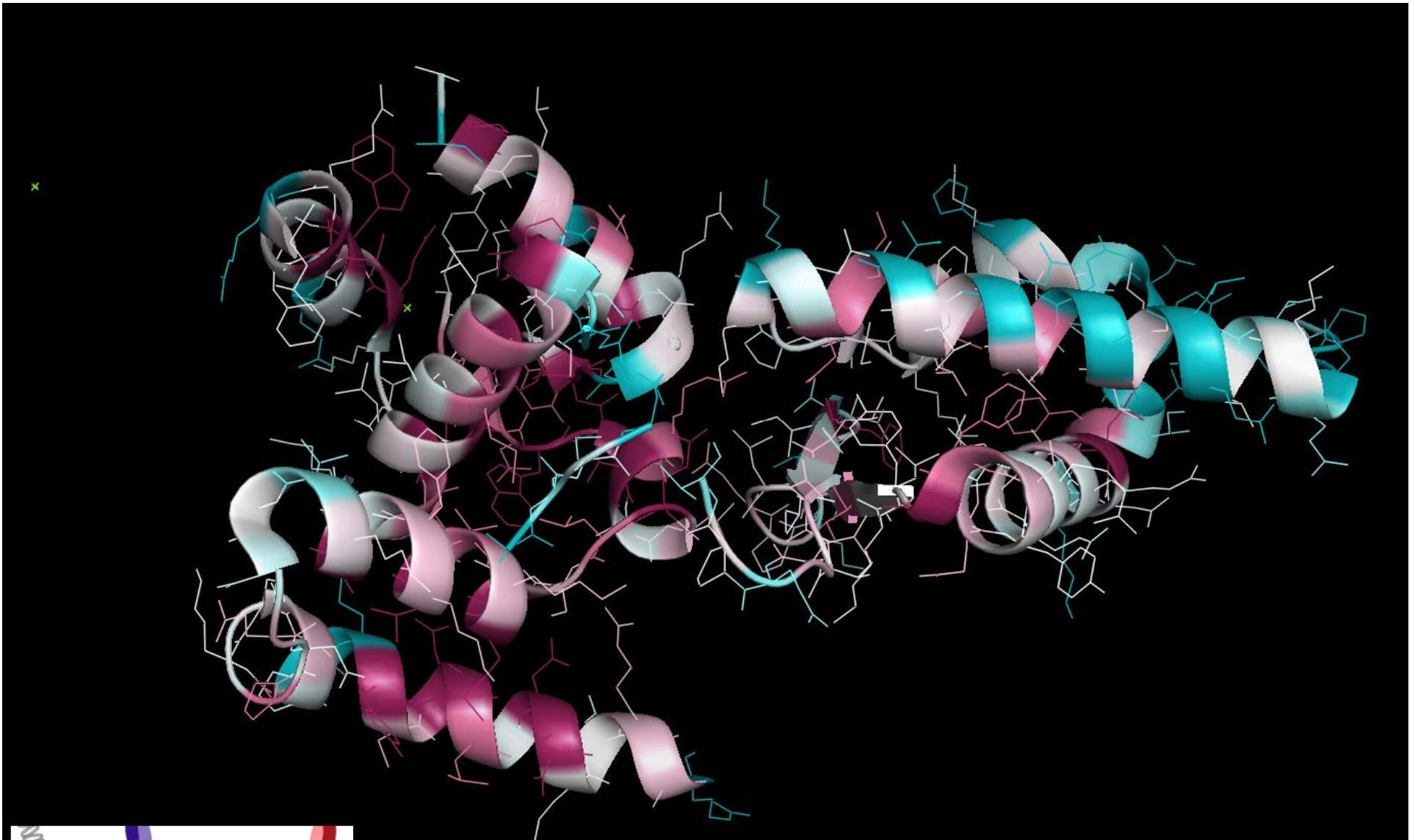
Souhrn

Průběh evoluce je ovlivněn mnoha faktory

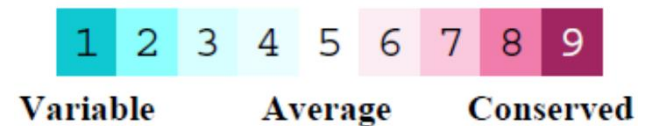
- Selektivní tlaky udržující funkční a stabilní (dříve vytvořené) komplexy
- Mutace modifikující proteiny/komplexy (drift)
- Duplikace a neofunkcionalizace (mutace) je hnací silou vzniku nových komplexů a funkcí u buněk - organism

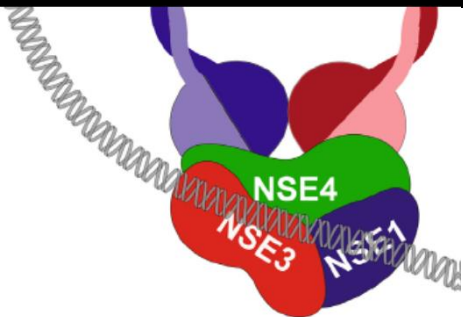
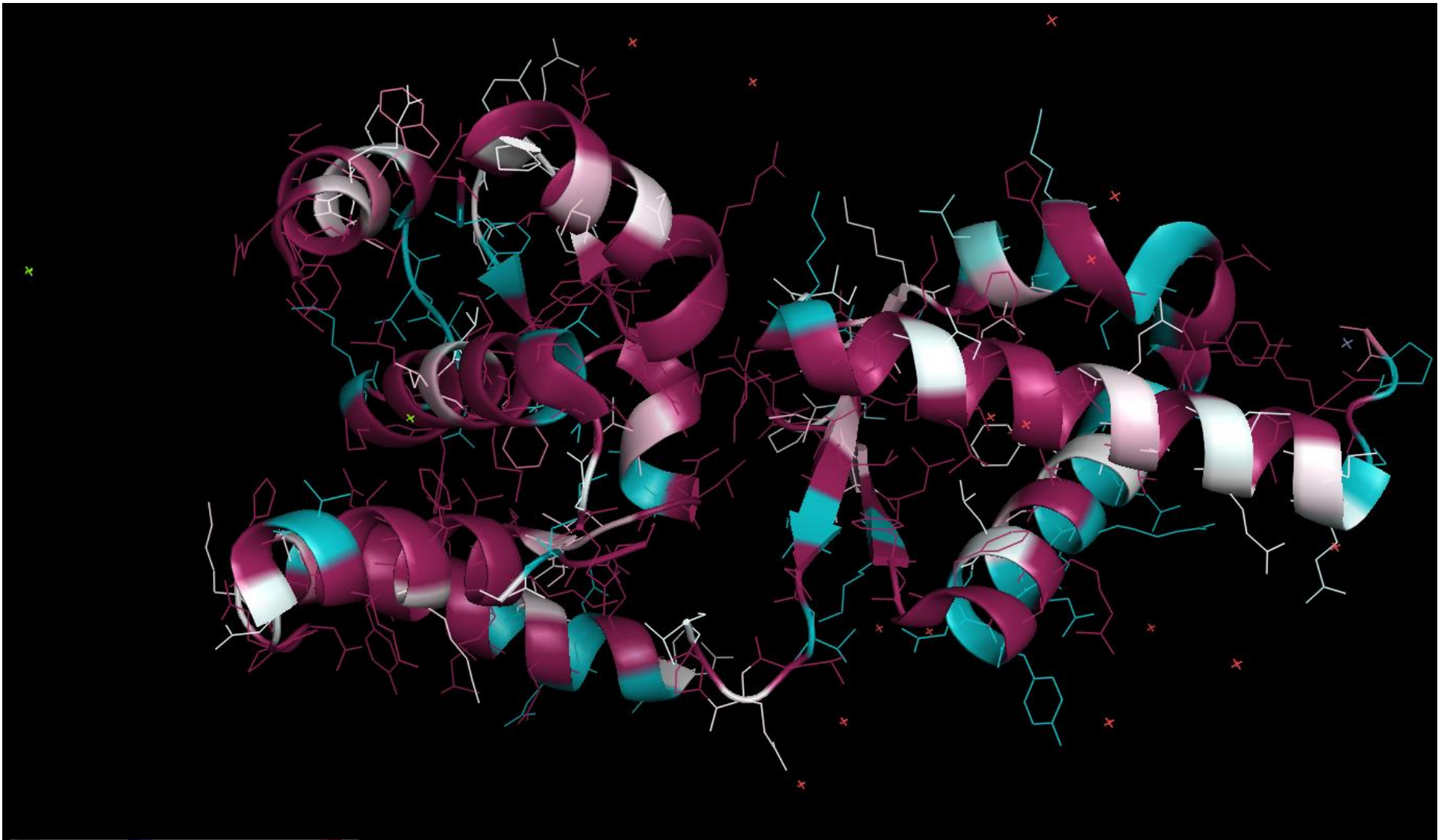
Praktické implikace (pro zkoušku)

- analýza sekvencí podobnosti (stupeň konzervace)
 - napoví o přítomnosti domén (alignment a podobné AMK, doplnit analýzou sek. a terc. struktury)
 - projekce podobnosti do 3D modelu (ConSurf, PatchFinder) - konzervovaná struktura tj. vnitřní AMK držící fold (u ortologů i paralogů)
 - konzervované PPI kontaktní zóny na povrchu proteinu (povrchové AMK jsou konzervované pouze u ortologů - ne u paralogů - pokud jsou v alignmentu i paralogy, pak podobnost nevidíte)

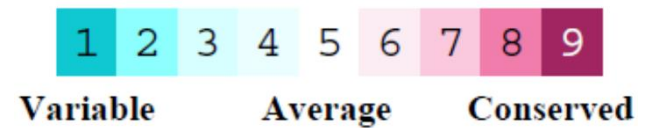


projekce podobnosti do 3D modelu (ConSurf) - konzervovaná struktura tj. vnitřní AMK drůčící fold (ortology i paralogy)





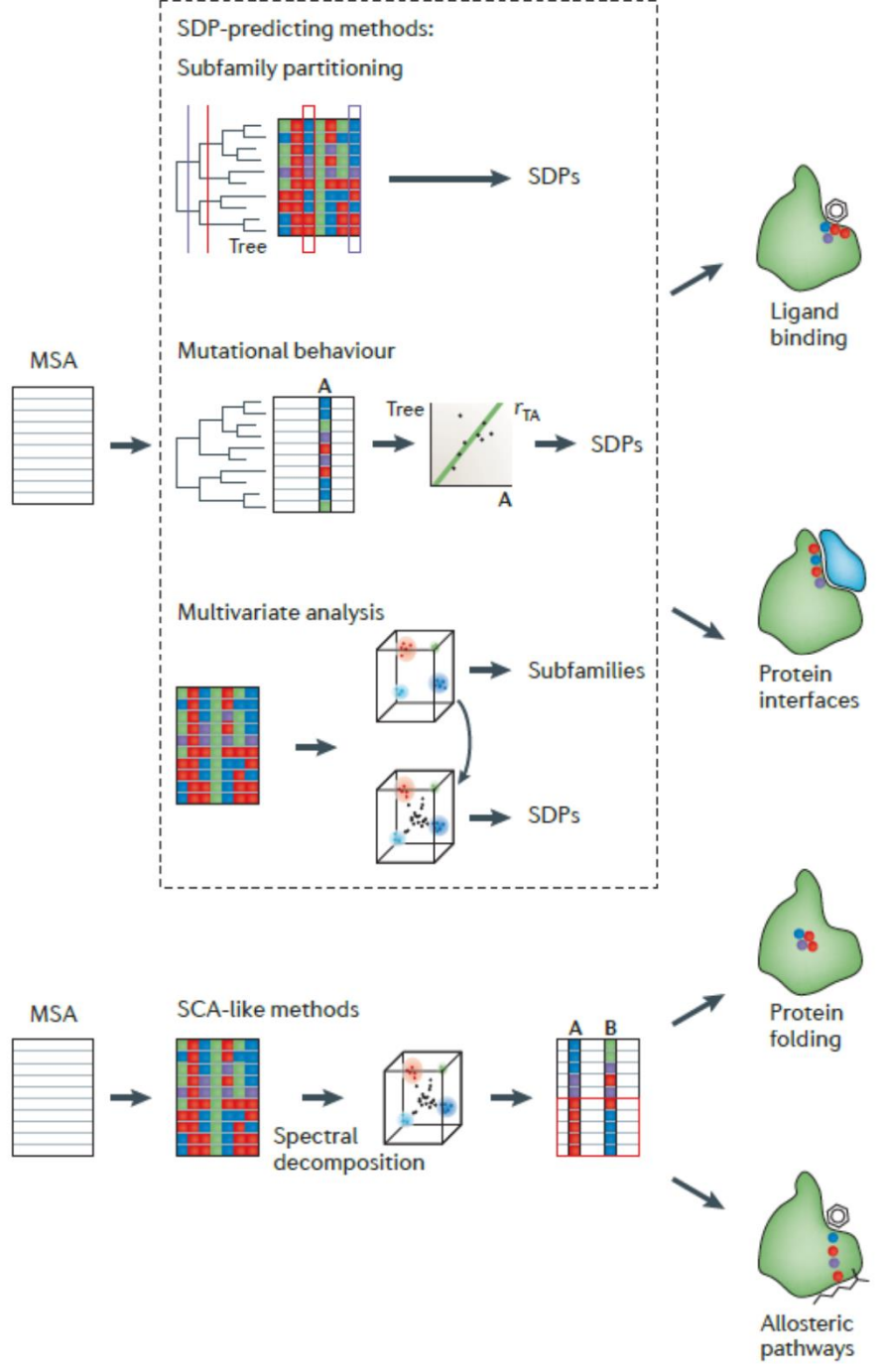
projekce podobnosti do 3D modelu (ConSurf) -
konzervovaná struktura i povrch - fold i
interakce (pouze ortology)



Input information

Co-evolution-based methods

Experimental follow-ups



Juan et al, NRG, 2013

GREMLIN . hledání PPI kontaktních zón