

Рудько А.А.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ ALPHAFOLD 3 НА ПРИМЕРЕ КАРБОКСИПЕПТИДАЗЫ А

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Никитина И.А.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Белки являются фундаментальными макромолекулами, выполняющими широкий спектр критически важных функций в живых организмах. Они опосредуют большинство клеточных процессов, включая катализ биохимических реакций, транспорт молекул и ионов, передачу сигналов, поддержание структурной целостности клеток и тканей, а также реализацию иммунного ответа. Функциональная активность белка неразрывно связана с его уникальной трехмерной (3D) пространственной структурой, которая формируется в процессе сворачивания (фолдинга) полипептидной цепи. Нарушения в процессе фолдинга могут приводить к серьезным заболеваниям, что подчеркивает важность наличия надежных методов предсказания и определения структуры белка. В последние годы технологии глубокого обучения, такие как AlphaFold, открыли новые горизонты в области структурной биологии, предлагая высокую точность предсказаний и возможности для глубокого понимания биологических процессов.

Цель: рассмотреть проблемы предсказания трехмерной структуры белковых молекул с использованием вычислительных методов; оценить потенциал системы искусственного интеллекта AlphaFold 3 на примере фермента карбоксипептидаза А.

Материалы и методы. Аминокислотная последовательность белковой молекулы взята из UniProt (<https://www.uniprot.org/>) номер в базе Q9UI42. Моделирование трехмерной структуры произведено с использованием сервиса AlphaFold Server (<https://alphafoldserver.com/>). В качестве эталона для оценки точности моделирования использованы результаты определения трехмерной структуры с использованием рентгеноструктурного анализа (РСА), взятые с Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), идентификационный номер 2BOA.

Результаты и их обсуждение. Моделирование трехмерной структуры карбоксипептидазы А показало высокую точность предсказания с оценкой rTM 0,92 и $ipTM$ 0,98 для комплекса с ионом цинка. Использование шаблонных последовательностей не дало значительного улучшения качества моделирования. Анализ матрицы ошибки подтвердил высокую уверенность предсказания, за исключением первых 16 аминокислот, отсутствующих в зрелом белке. Это N-концевая сигнальная часть, указывающая на то, что белок предназначен для секреции через эндоплазматический ретикулум. В зрелом белке данная часть удаляется.

Среднеквадратичное отклонение между предсказанными атомными позициями с использованием и без использования шаблона составило 0,118 Å, а между моделированием и экспериментальными данными – 0,277 Å с использованием шаблона и 0,280 Å – без него. Результаты подтверждают типичную глобулярную укладку молекулы, где активный центр включает ион цинка, необходимый для каталитической активности, и ключевые аминокислоты, участвующие в связывании субстрата и каталитических реакциях.

Выводы. Информация о трехмерной структуре белков является ключевой для понимания их функций. Появление высокоточных вычислительных методов, таких как AlphaFold, ускорило процесс получения информации о структурах сложных белковых молекул. Моделирование карбоксипептидазы А с помощью AlphaFold 3 подтвердило высокую надежность данного метода. Результаты вычислений практически совпадают с данными рентгеноструктурного анализа. Построенная с использованием AlphaFold 3 модель карбоксипептидазы А воспроизводит взаимное пространственное расположение ключевых элементов активного центра, что важно для понимания механизмов катализа.