

М.В. ШАПОВАЛОВ

Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

ПРИМЕНЕНИЕ КАРТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ ПЛОТНОСТИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА БЕЛКОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИХ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ

Разработан метод оценивания качества атомной модели белка на микро- и макро- уровнях. Создана надежная библиотека аминокислотных конфигураций для теоретического моделирования трехмерной структуры белков.

В настоящее время все больше и больше организаций, исследовательских институтов, фармацевтических компаний интенсивно занимаются определением трехмерной структуры белков. В последние годы количество открытых структур белков возрастает экспоненциально. Например, в «Банке Белков» хранится около 23000 обнаруженных структур белковых молекул (Октябрь, 2003). Более 80% из них определены методами рентгенокристаллографии. Таким образом, проблема оценивания качества белковых структур является очень важной для исследователей. Кроме того, появилась потребность оценивать качество определенной белковой структуры на микроуровне – на уровне отдельных атомов. Часто возникает ситуация, когда структура белка определена в целом верно, а отдельные части неверно. Зачастую как раз эти элементы белка играют ключевую биологическую роль. *1) Первая задача: «Разработать аппарат, определяющий уровень согласованности построенной атомной модели белка с начальными данными рентгенокристаллографии на микро- и макро- уровнях».*

В рентгенокристаллографии наиболее острыми проблемами являются проблема определения фаз рассеяния и проблема кристаллизации белка. Второй основной экспериментальный метод, ядерно-магнитный резонанс имеет сильное ограничение на размер изучаемого белка. Кроме экспериментальных сложностей существуют также экономические причины. Эксперименты требуют больших финансовых и временных затрат. Часто возникает ситуация, когда исследователю важно знать с высокой точностью не всю структура белка, а некоторую часть и желательно быстро. В таких ситуациях теоретическое моделирование структуры белка – лучшее решение.

Наиболее широко используемым теоретическим методом является гомологичное моделирование. Его основные составляющие – выравнивание аминокислотных последовательностей и библиотека пространственных конфигураций аминокислотных остатков. Такие библиотеки строятся на основе экспериментально-определенных структур. Очень важно иметь в наличии качественную, надежную библиотеку конфигураций. Как выше было замечено, некоторые части структуры белка могут быть определены неточно, или экспериментальные данные изначально не позволяют это сделать. Не смотря на это, многие современные библиотеки включают все конфигурации аминокислотных остатков белков – в результате их качество падает, а как следствие – падает качество прогнозируемых структур. 2) *Вторая цель: создание базы данных конфигураций аминокислотных остатков, которая содержит также уровни доверия конфигурациям – их уровни электронной плотности (на различных масштабных уровнях: уровень отдельных атомов, уровень аминокислотных остатков, уровень белковой макромолекулы). После этого делается отсев конфигураций аминокислотных остатков по уровню доверия им. На выходе имеем качественную и надежную библиотеку конфигураций.*

Результаты:

- 1) Разработан метод оценивания согласованности атомной модели белка с экспериментальными данными. Он апробирован на большом количестве структур белков. Результаты согласуются с уже имеющимися.
- 2) Создана библиотека конфигураций аминокислотных остатков на основе 474 структур белков с высоким разрешением. Было установлено, что точность гомологичного прогнозирования структуры белка увеличивается при использовании данной библиотеки.
- 3) Получены зависимости уровня электронной плотности от значения параметра конфигурации.
- 4) Установлена корреляция между уровнем электронной плотности конфигурации и частотой встречаемости конфигурации.

Список литературы

1. Thomas E. Creighton. Proteins. Structure and Molecular Principles. New York: W.H. Freeman and company 1984.
2. Jan Drenth. Principles of Protein X-Ray Crystallography. New York: Springer-Verlag. Inc 1999.
3. Cantor, C.R and P.R Schimmel. Biophysical Chemistry. San Francisco: W.H Freeman 1980. Part II, pp.687-791.
4. Roland L. Dunbrack. Jr. "Homology Modeling in Biology and Medicine." Methods and Principles in Medical Chemistry, Volume 14. Bioinformatics – From Genomes to Drugs. Volume I: Basic Technologies. Weinheim: Wiley-VCH 2002. Chapter 5, pp.145-235.