

## Практикум 7

ссылка на сессию:

<https://kodomo.fbb.msu.ru/~kmd/term7/hw7.pse>

### Задание С

Объектом данного практикума является протеаза катепсин К человека. Данный фермент вырабатывается в остеокластах и служит активным участником процесса резорбции кости [1]. Данная протеаза содержит в активном сайте каталитическую триаду представленную цистеином, гистидином и аспарагином.

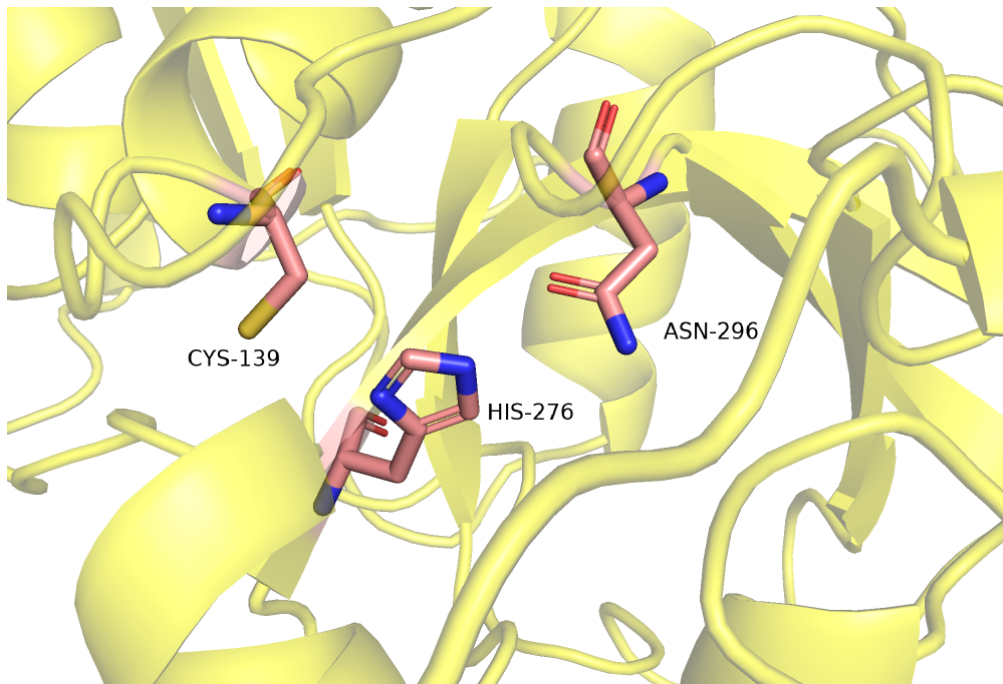


Рис. 1. Каталитическая триада в активном центре катепсина К.

В задании требовалось предсказать структуру фермент-субстратного комплекса с помощью AlphaFold. Был запущен скрипт с параметрами по умолчанию. Качество предсказания для всех полученных моделей относительно аминокислотных остатков распределено одинаково. Метрика IDDT характеризует «уверенность» модели в позиции каждого остатка. Из графика видно, что AlphaFold не смог точно определить концевые аминокислотные остатки, а также плохо определил остатки в районе 100гоаминокислотного остатка.

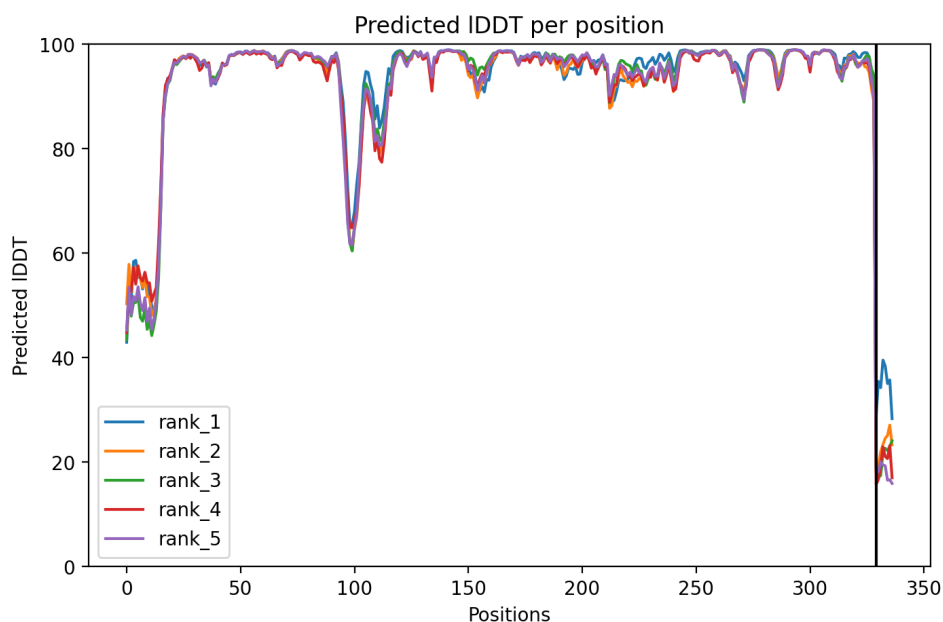


Рис. 2. Качество предсказаний для каждой позиции.

Рассмотрим положение лиганда в кармане связывания протеазы.

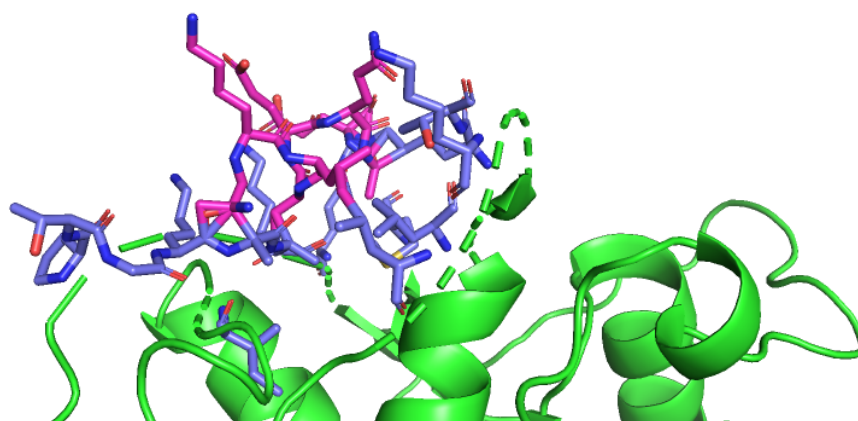


Рис. 3. Расположение пептида в кармане связывания катепсина К. Фиолетовым цветом показан карман связывания, розовым – связываемый пептид.

Из рисунка сразу видно, что предсказанная структура имеет проблемы, т. к. для некоторых атомов не соблюдена их валентность, и имеются странные геометрические структуры такие как треугольники и квадраты.

Согласно базе данных UniProt активный сайт представлен 3-мя активными остатками, описанными выше, однако субстрат располагается в совершенно другом месте от этих активных остатков. Мне кажется, что данные предсказания AlphaFold неверны и их нельзя использовать для предсказания связывания протеазой субстрата.

Список литературы:

1. Zhao, B., Janson, C., Amegadzie, B. *et al.* Crystal structure of human osteoclast cathepsin K complex with E-64. *Nat Struct Mol Biol* 4, 109–111 (1997). <https://doi.org/10.1038/nsb0297-109>

