

Практикум 10. AlphaFold2

Введение

В данном практикуме было предложено поработать в alphafold'e.

Амилоид относится к белковым отложениям, обнаруживаемым в органах и тканях. В структуре амилоида преобладает β -листовая структура. Амилоидные фибриллы образованы обычно растворимыми белками, которые собираются с образованием нерастворимых волокон, устойчивых к разрушению. Их образование может сопровождать заболевание, и каждое заболевание характеризуется специфическим белком или пептидом, который агрегируется. Он обычно не играет структурной, поддерживающей или подвижной роли, но связан с патологией, наблюдаемой при ряде заболеваний, известных как амилоидозы. Эти заболевания включают болезнь Альцгеймера, губчатую энцефалопатию и диабет II типа, все из которых являются прогрессирующими заболеваниями, сопровождающимися высокой заболеваемостью и смертностью. Амилоидные фибриллы откладываются внеклеточно в тканях и, как полагают, обладают патогенным эффектом.

Попытаемся предсказать структуру для последовательности амилоида:
MGATAVSEWTEYKTADGKTFYYNNRTLESTW

Запустив BLAST я выяснила, что это последовательность белка человека, регулятора элонгации транскрипции(цепь A) длиной 40 а.о.

Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len	Accession
<input checked="" type="checkbox"/> Chain A, Transcription elongation regulator 1 [Homo sapiens]	Homo sapiens	65.9	65.9	100%	3e-13	100.00%	40	2NNT_A
<input checked="" type="checkbox"/> hypothetical protein E2100_009572 [Balaenoptera physalus]	Balaenoptera physalus	70.1	110	96%	1e-12	96.67%	391	KAB0404442.1
<input checked="" type="checkbox"/> Transcription elongation regulator 1 [Galemys pyrenaicus]	Galemys pyrenaicus	70.1	70.1	96%	1e-12	96.67%	1152	KAG8507004.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: transcription elongation regulator 1 isoform X5 [Hipposideros armiger]	Hipposideros armiger	68.9	68.9	96%	3e-12	96.67%	1164	XP_019519076.1
<input checked="" type="checkbox"/> transcription elongation regulator 1 isoform X2 [Monodon monoceros]	Monodon monoceros	68.9	68.9	96%	3e-12	96.67%	1121	XP_029072976.1
<input checked="" type="checkbox"/> transcription elongation regulator 1 isoform X1 [Onychomys torridus]	Onychomys torridus	68.9	68.9	96%	3e-12	96.67%	1106	XP_036060281.1

Рис. 1. Выдача BLAST

В базе данных PDB я нашла и рассматривала структуру 2NNT в качестве референсной последовательности для дальнейшего сравнения.

Запуск 1

При запуске в ColabFold последовательности для манометра мы получили несколько вариантов, самый подходящий мне показался с rank_5, так как в rank_1 вообще появилась спираль, не характерная амилоидам, несмотря на то, что rank_1 предполагается лучше по качеству. Структура отдаленно напоминает нашу, но не совпадает. Петля короче и есть еще одна с другого конца к небольшому кусочку бета-листа, которого нет для референса.



Рис. 2. Структуры мономера с rank_5(розовым) и rank_1(голубым) соответственно. Зеленым- референс

Но в целом предсказанная структура соответствует структуре амилоидов, так как в наличии, например, есть бета листы.

Запуск 2

Был проведен запуск для предсказания структуры 5 молекул. Полученное вообще не соответствует расположению бета-листов в референсе, причем я рассмотрела и для лучшей модели с rank_1, так и для худшей rank_5, ведь в прошлом запуске она подходила получше.

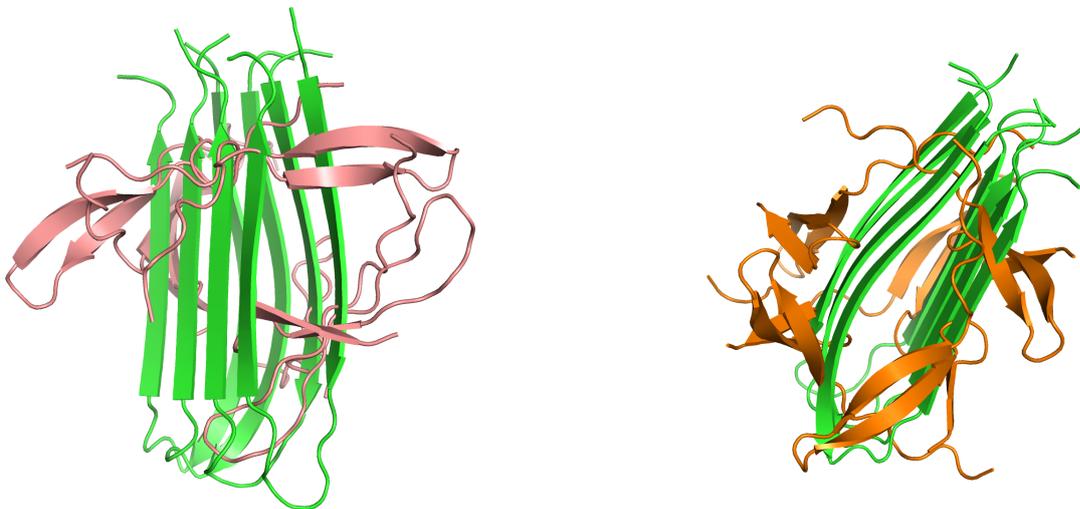


Рис. 3. Структуры 5 молекул rank_5(розовым) и rank_1(оранжевым) соответственно. Зеленым- референс

Запуск 3

Аналогичная неудачная ситуация и с предсказанием структуры 10 молекул. Хорошо, конечно, что они сохраняют в себе бета-структуры, однако сама их организация в совсем не такая, какую ожидаем увидеть судя по референсу.

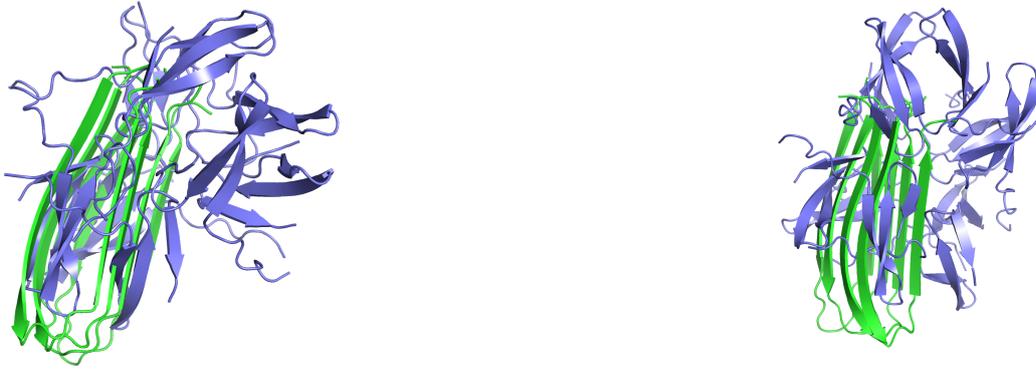


Рис. 4. Структуры 10 молекул, *rank_5*(слева синим) и *rank_1*(справа синим). Зеленым- референс.

Вывод

Исходя из моего опыта с работой в AlphaFold'е, я могу сделать вывод, что он не подходит для предсказания упорядоченных структур. Но возможно проблема именно со структурами амилоидов.