

## КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ПРЕДСКАЗАНИИ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКА

Предсказание трёхмерной структуры белка по его аминокислотной последовательности представляет собой одну из сложнейших и важнейших проблем структурной биологии, в решении которой наметился серьёзный прорыв. Речь идет о программе AlphaFold2, разработанной Google DeepMind на базе искусственного интеллекта.

Опубликованная в июле прошлого года в журнале Nature работа коллектива авторов «Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold» [1] стала поистине научным бестселлером, который за текущий год процитирован более шести тысяч (!) раз.

Авторами этой работы предложен вычислительный метод, который может регулярно предсказывать структуры белков с атомарной точностью даже в тех случаях, когда отсутствуют аналоги со сходной структурой. В основе последней версии AlphaFold2 лежит новый подход к машинному обучению, который объединяет физические и биологические знания о структуре белка, используя выравнивание нескольких последовательностей. AlphaFold2 значительно повышает точность прогнозирования структуры за счёт включения новых архитектур нейронных сетей и процедур обучения, основанных на эволюционных, физических и геометрических ограничениях белковых структур. Проверенная в рамках 14 CASP эксперимента (Critical Assessment

of Structure Prediction), последняя версия программы (AlphaFold2) продемонстрировала в большинстве случаев высокую точность предсказания, значительно превосходящую другие методы. Это позволило перейти к точному предсказанию структуры белков протеома человека [2].

Использование AlphaFold2 повысило структурное покрытие всех аминокислотных остатков белков человека от 48% до 76% и многократно уменьшило число белков без структурного покрытия от 5027 до 29 [3].

Завершение анализа укладки белков человека сможет «открыть двери» для решения таких сложных проблем биомедицины, как предсказание белок-белковых комплексов, относительное расположение белковых доменов в мультидоменных белках, а также для идентификации иммуногенных пептидов или предсказания последствий различных типов мутаций [3].

При этом остаётся ряд важных вопросов, которые требуют дальнейших исследований [4]. Например, может ли AlphaFold2 предсказывать структурные эффекты миссенс-мутаций или вариантов сплайсинга? Может ли AlphaFold2 корректно работать с аминокислотными последовательностями (так называемыми Chameleon sequences), укладка которых зависит от окружения? Может ли AlphaFold2 предсказывать внутренние перестройки скелета и боковых цепей, приводящие к возникновению криптических карманов или аллостерических переходов?

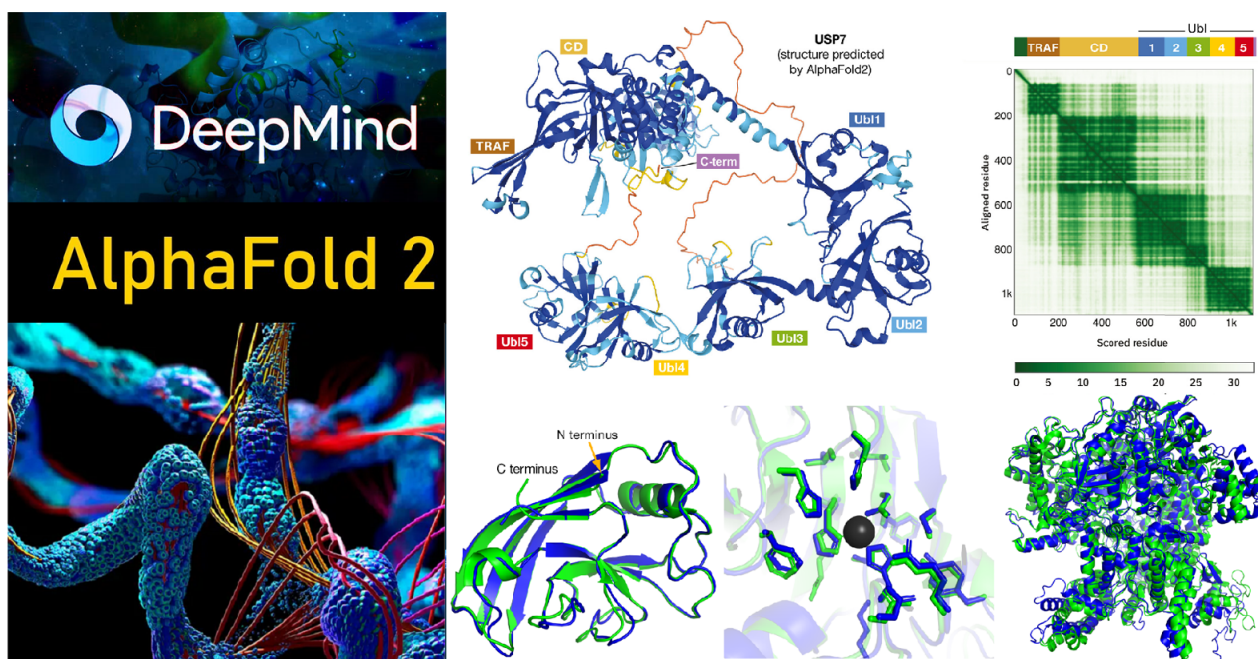


Рисунок. Модифицировано из [1] с использованием материалов открытого доступа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jumper J., Evans R., Pritzel A., Green T., Figurnov M., Ronneberger O., Tunyasuvunakool K., Bates R., Židek A., Potapenko A., Bridgland A., Meyer C., Kohl S.A.A., Ballard A.J., Cowie A., Romera-Paredes B., Nikolov S., Jain R., Adler J., Back T., Petersen S., Reiman D., Clancy E., Zielinski M., Steinegger M., Pacholska M., Berghammer T., Bodenstein S., Silver D., Vinyals O., Senior A.W., Kavukcuoglu K., Kohli P., Hassabis D. (2021) Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, **596**(7873), 583-589. DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2
2. Tunyasuvunakool K., Adler J., Wu Z., Green T., Zielinski M., Židek A., Bridgland A., Cowie A., Meyer C., Laydon A., Velankar S., Kleywegt G.J., Bateman A., Evans R., Pritzel A., Figurnov M., Ronneberger O., Bates R., Kohl S.A.A., Potapenko A., Ballard A.J., Romera-Paredes B., Nikolov S., Jain R., Clancy E., Reiman D., Petersen S., Senior A.W., Kavukcuoglu K., Birney E., Kohli P., Jumper J., Hassabis D. (2021) Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature*, **596**(7873), 590-596. DOI: 10.1038/s41586-021-03828-1
3. Porta-Pardo E., Ruiz-Serra V., Valentini S., Valencia A. (2022) The structural coverage of the human proteome before and after AlphaFold. *PLoS Comput. Biol.*, **18**(1), e1009818. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009818
4. Skolnick J., Gao M., Zhou H., Singh S. (2021) AlphaFold 2: Why it works and its implications for understanding the relationships of protein sequence, structure, and function. *J. Chem. Inf. Model.*, **61**(10), 4827-4831. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c01114.