

Оценка применимости алгоритма AlphaFold для моделирования взаимодействий “белок-лиганд” на примере c-ring АТФ-синтазы *Mycobacterium tuberculosis*

Научный руководитель – Осипов Степан Дмитриевич

Камалиева Лия Альбертовна

Студент (бакалавр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: kamalievalia@gmail.com

Фермент АТФ-синтаза, состоящий из мембранной (Fo) и гидрофильной (F1) частей, катализирует синтез АТФ [2, 4]. В состав его трансмембранного сегмента входит роторное кольцо (c-ring), стехиометрия которого определяет энергетическую эффективность синтеза. У различных таксонов живых организмов этот показатель варьирует: экспериментально зафиксированы значения от 8 до 17 мономеров (кроме 16), хотя теоретически возможны кольца от 8 до 27 субъединиц [3].

C-ring АТФ-синтаз F-типа рассматривается как перспективная мишень для создания антибактериальных препаратов, способных обходить известные механизмы резистентности. Подтверждением этому служит бедаквилин - препарат, ингибирующий работу c-ring АТФ-синтазы *Mycobacterium tuberculosis* [1].

Для виртуального скрининга потенциальных ингибиторов необходима достоверная пространственная структура мишени. Однако экспериментальное определение структуры мембранных комплексов, таких как c-ring, остается сложной задачей. Структура белка может быть получена методами компьютерного моделирования, включающими AlphaFold, однако их результаты требуют тщательной валидации ввиду таких недостатков, как низкая точность предсказания ротамеров боковых цепей и ухудшение качества для олигомерных мембранных белков.

В рамках данной работы проведена оценка качества моделей c-ring *M.tuberculosis*, полученных с помощью AlphaFold, для последующего использования в задачах молекулярного докинга. Выбор объекта обусловлен наличием экспериментальной структуры в комплексе с бедаквилином. Сгенерированные *in silico* модели, а также нативная структура, были использованы для докинга с виртуальной библиотекой соединений. Проведен сравнительный анализ геометрии и рассчитанных энергий связывания лигандов.

Источники и литература

- 1) Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – Vol. 307. – No. 5707. – P. 223-227.
- 2) Kühlbrandt W. Structure and mechanisms of F-type ATP synthases // *Annual Review of Biochemistry*. – 2019. – Vol. 88. – No. 1. – P. 515-549.
- 3) Osipov S. D. et al. High-Throughput Evaluation of Natural Diversity of F-Type ATP Synthase Rotor Ring Stoichiometries // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. – 2025.
- 4) Vlasov A. V. et al. ATP synthase FOF1 structure, function, and structure-based drug design // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2022. – Vol. 79. – No. 3. – P. 179.