

Это свидетельствует о разрушении тканей гепатопанкреаса при 10-кратном воздействии на модельный организм 3% раствора этанола у катушек роговых. На фоне увеличения расстояний между ацинусами наблюдается рост компонентов соединительной ткани, что свидетельствует о токсическом поражении тканей гепатопанкреаса.

Заключение. Ранее было показано, что прудовики и катушки роговые могут рассматриваться как модельные организмы для исследования негативных эффектов этанола с использованием концентраций в диапазоне 0,1–5,0% [4]. В Республике Беларусь легочные пресноводные моллюски широко распространены в поверхностных водах и могут быть использованы для исследования различных медико-биологических проблем, в том числе для установления последствий алкогольной интоксикации.

1. Bui, H.B. Structures, mechanisms, and physiological function of zinc transporters in different biological kingdoms / H.B. Bui, K. Inaba // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25(5). – P. 3045.

2. Чиркин, А.А. Отбор модельных организмов для биомедицинских исследований посредством изучения молекулярно-структурной гомологии протеолитических ферментов / А.А. Чиркин [и др.] // *Новости медико-биологических наук.* – 2022. – Т. 22. № 3. – С. 214-218.

3. Levitt D. E., Bourgeois B.L., Rodríguez-Graciani K.M. et al. Alcohol impairs bioenergetics and differentiation capacity of mioblasts from simian immunodeficiency virus-infected female macaques / D.E. Levitt [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25(4). – P. 2448.

4. Использование легочных пресноводных моллюсков для изучения нарушений обмена веществ / А.А. Чиркин, П.Ю. Пинчук, М.В. Вишневская, О.М. Балаева-Тихомирова // *Новости медико-биологических наук.* – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 90–97. URL: <https://rep.vsu.by/handle/123456789/45214> (дата обращения: 16.01.2025).

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ПО ХИМИИ 2024 ГОДА И ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВ В РАМКАХ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОИНФОРМАТИКА»

*Е.О. Данченко, А.А. Чиркин
Витебск, ВГУ имени П.М. Машерова*

В декабре 2024 года были вручены две взаимосвязанные Нобелевские премии. Премия по физике присуждена за разработку алгоритмов искусственного интеллекта на основе нейронных сетей. Премия по химии за 2024 год получили Дэвид Бейкер (David Baker), Демис Хассабис (Demis Hassabis) и Джон Джампер (John Jumper) за «вычислительный дизайн белков и предсказание их структуры». Две премии связаны: если премия в области физики присуждена за создание принципиального нового инструмента, то в области химии – за получение с помощью этого инструмента выдающегося результата. Разработанная Бейкером с коллегами программа Rosetta позволила ученым создать принципиально новые белки с заданной трехмерной структурой, а алгоритмы Джампера и Хассабиса достигли высокой точности предсказания структуры белков на основе аминокислотной последовательности. Созданные программы AlphaFold 1, 2, 3 не уступают по возможностям дорогостоящим экспериментальным методам рентгеноструктурного анализа, ядерного магнитного резонанса, криоэлектронной микроскопии [1]. Первая четверть XXI века характеризуется катастрофически быстрым ростом объемов биологической информации – «информационный взрыв», следствием которого явился «информационный кризис», когда человек испытывает огромные трудности при получении доступа к этой информации, а его базовое образование не позволяет ее эффективно использовать. Для поддержания компетентности в научных исследованиях и преподавании целесообразно использовать международные открытые компьютерные базы биологических знаний, в том числе крупнейшие хранилища первичных структур ДНК и аминокислотных последовательностей (такие, как EMBL, GenBank, DDBJ, Uni-Prot, Ensembl и др.).

Материал и методы. При анализе белка обычно учитывают четыре уровня его структурной организации. Первый уровень (первичная структура) это цепь соединенных в определенной последовательности пептидной связью аминокислотных остатков.

Впервые первичную структуру белка (инсулина) установил Фредерик Сенгер, за что был отмечен Нобелевской премией по химии в 1958 году. Расположенные рядом аминокислотные остатки самопроизвольно образуют устойчивые виды вторичной структуры, которые удерживаются водородными связями. Это – альфа-спирали и бета-структуры. Помимо них белок может также иметь более подвижные петли. Структуру альфа-спирали первым расшифровал Лайнус Полинг, за что был удостоен Нобелевской премии по химии в 1954 году. Блоки вторичной структуры взаимодействуют между собой за счет ковалентных (дисульфидные мостики), ионных и водородных связей, а также гидрофобных взаимодействий. В результате молекула приобретает характерную нативную форму – третичную структуру, которая обычно строго фиксирована. Настолько строго, что многие белки могут превращаться в кристаллы с одинаковым взаиморасположением молекул относительно друг друга. Их выявление методом кристаллографии позволило Максу Перуцу и Джону Кендрию установить первую полную структуру белка – гемоглобина и быть удостоенными Нобелевской премией по химии в 1962 году. Некоторые полипептиды в третичной структуре функционируют как субъединицы, образующие четвертичную структуру, например, молекула гемоглобина. Процесс приобретения белком уникальной формы называется «фолдинг» (то есть сворачивание). Сложность этого процесса сформулирована в виде парадокса Сайруса Левинтала: для белка размером всего 100 аминокислотных остатков на поиск нужной трехмерной формы путем полного их перебора потребуется 10^{80} лет.

Результаты и их обсуждение. Структуры белков собирают в базы данных – прежде всего самую крупную PDB (Protein Data Bank), которая существует с 1970-х годов и к настоящему времени включает более 200 тысяч расшифрованных структур молекул белков. Для анализа такого объема информации потребовались искусственные нейронные сети, разработкой которых занимались нобелевские лауреаты 2024 года по физике – изобретатель модели ассоциативной памяти Джон Хопфилд (John Hopfield) и создатель алгоритмов «глубокого обучения» Джеффри Хинтон (Geoffrey Hinton).

Дэвид Бейкер и его коллеги из Вашингтонского университета создали программу Rosetta (1999 г.), которая способна объединять вместе короткие последовательности от разных белков из PDB и оптимизировать их одновременно с предполагаемой структурой так, чтобы та соответствовала заданной модели. Такая блочная сборка – главная идея в основе функционирования программы Rosetta. С помощью программы Rosetta были созданы новые наноматериалы, молекулярные роторы, миниатюрные датчики, вакцины и ингибиторы вирусных частиц, сенсоры, которые способны замечать в окружающей среде опасные вещества, и другие полезные молекулы.

В свою очередь, британец Демис Хассабис и американец Джон Джампер, связанный с Google DeepMind, были награждены за разработку модели искусственного интеллекта AlphaFold2, которая может точно предсказывать 3D-структуры белков на основе их аминокислотных последовательностей. Впервые реализованная в 2018 году (теперь она известна как AlphaFold1), программа, впоследствии переработанная и доработанная в 2020 и 2024 годах, была основана на технологии deep learning искусственного интеллекта. Специализированная нейронная сеть показывает расположение 3D-модели с предельной точностью даже для очень сложных молекул. Это открытие решило проблему, которую ученые пытались разгадать на протяжении десятилетий, способствуя пониманию функций белков в организмах и ускоряя разработку новых лекарств. Сегодня модель AlphaFold2 используется более чем двумя миллионами ученых из 190 стран. Благодаря ей исследователи могут глубже понять такие явления, как устойчивость к антибиотикам и разрабатывать ферменты, способные разлагать пластик. Понимание структуры ферментов помогает ученым разработать новые лекарства, повысить эффективность существующих препаратов и понять, как модификации могут

влиять на их функцию. В AlphaFold2 структуры белков были представлены путем связывания жесткого каркаса белка с каждой аминокислотой, сосредоточившись на C α -атомах, с боковыми цепями [2].

В 2020 году преподавателями кафедры общей химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» В.В. Побойневым и В.В. Хрустальевым и др. был разработан алгоритм PentUnFOLD, который доступен и в виде сервера <http://pent-un-fold.bsmu.by/pent-un-fold>. Оригинальность этого алгоритма по сравнению с алгоритмами лауреатов Нобелевской премии по химии 2024 года связана с расшифровкой последовательности аминокислот в нестабильных (неупорядоченных) фрагментах в белковых молекулах. Известно, что приблизительно 50% всех белков млекопитающих содержат длинные (более 30 аминокислотных остатков) неупорядоченные фрагменты, а около 25% – относятся к группе полностью неупорядоченных белков [3]. Несмотря на отсутствие стабильной пространственной структуры такие белки выполняют важнейшие биологические функции в организме. Однако белки данного типа также ассоциированы с большим набором заболеваний человека. В частности, без структурных переходов в белках не возможна была бы сборка вириона гриппа и коронавирусов; связывание парвовируса B19 и проникновение его в клетки также сопровождается структурными переходами в белках. В настоящее время выделяют целые группы болезней, ассоциированных с внутренне неупорядоченными белками: сердечно-сосудистые заболевания, рак, амилоидоз, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет. Экспериментально определить различные конформации белка в живой клетке сегодня затруднительно, в связи с чем огромный интерес представляют собой компьютерные алгоритмы для обнаружения нестабильных фрагментов. При этом, даже несмотря на достижения в развитии вычислительной биологии, внутренне неупорядоченные белки являются в большей степени непредсказуемыми, поэтому требовалось создание принципиально нового метода обнаружения нестабильных фрагментов белков. Такой алгоритм PentUnFOLD включает 46 оригинальных вероятностных шкал для определения возможности переходов одних элементов вторичной структуры белка в другие, и который может работать в трех режимах, учитывая сложность организации белковых молекул.

Алгоритм PentUnFOLD определяет не только наличие, но и конкретное расположение нестабильных фрагментов в белках. При этом показатели эффективности работы алгоритма PentUnFOLD превышают таковые для известных мировых аналогов. Статья про уникальный алгоритм PentUnFOLD была опубликована в международном рецензируемом журнале *Amino Acids* в 2022 году. Используя алгоритм PentUnFOLD, были смоделированы структуры пептидов, соответствующих подмембранному домену гемагглютинаина вируса гриппа A/H1N1, строение которого до недавних публикаций оставалось неизвестным. С помощью алгоритма PentUnFOLD также предложен уникальный пептид для иммунопрофилактики парвовирусной инфекции.

Таким образом, благодаря исследованиям отечественных и зарубежных ученых были созданы алгоритмы выявления структуры белков как в стабильных, так и в нестабильных фрагментах белков [4].

Заключение. Эти открытия в области технологии выявления структуры белков необходимо вводить в учебные программы студентов и магистрантов в рамках дисциплины «Биоинформатика». Ранее были предложены алгоритмы для выявления нуклеотидной последовательности генов и белков-ферментов, соответствующих им. В работе был использован следующий алгоритм: поиск нуклеотидной последовательности → построение аминокислотных последовательностей сравниваемых белков → их парное выравнивание и оценка степени гомологии первичных структур → построение 3D-структур по шаблону структуры сравниваемого белка человека → оценка третичной

структуры по архитектуре молекул и их доменной организации. Такие исследования проводились студентами, магистрантами и аспирантами кафедры химии и естественно-научного образования для оценки сходства ферментов человека и модельных организмов. Предложения нобелевских лауреатов 2024 года и разработки отечественных ученых позволят оптимизировать и развить преподавание разделов биоинформатики, касающихся структуры и функции белков [5].

1. https://elementy.ru/novosti_nauki/434269/Nbelevskaya_prmya_po_khimii_2024 (дата обращения: 05.01.2025).
2. Abramson, J. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3 / J. Abramson, J. [et al.] // Nature. – 2024. – Vol. 630. – P. 493–500
3. Dunker, A.R. Function and structure of inherently disordered proteins / A.K. Dunker [et al.] // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2008. – Vol. 18. – P. 756–764.
4. Poboinev, V.V. The PentUnFOLD algorithm as a tool to distinguish the dark and the light sides of the structural instability of proteins / V. V. Poboinev [et al.] // Amino Acids. – 2022. – Vol. 54. – P. 1155–1171.
5. Чиркин, А.А. Биоинформатика для школьника на примере сравнительного анализа внутриклеточных протеолитических ферментов человека и легочных пресноводных моллюсков / А.А. Чиркин, В.В. Долматова // Біялогія і хімія. – 2019. – № 5(77). – С. 18–24. URL: <https://rep.vsu.by/handle/123456789/37189> (дата обращения: 13.01.2025).

ЛЕТ ПОДЕНКИ *EPHORON VIRGO* НА РЕКЕ ЗАПАДНАЯ ДВИНА В Г. ВИТЕБСКЕ

Е.А. Держинский
Витебск, ВГУ имени П.М. Машерова

На протяжении ряда лет на реке Западная Двина в г. Витебске отмечается массовый лёт подёнок. Обычно это явление наблюдается в середине июля – середине августа. С наступлением темноты насекомые в большом количестве привлекаются светом ламп уличного освещения на мостах через Западную Двину – Кировском и Блохина и в их окрестностях. Это нередко привлекает внимание средств массовой информации. В Беларуси в настоящее время выявлено 55 видов поденок [1]. Для реки Западная Двина в литературе указано 23 вида поденок [2], а для ее притоков – 25 видов [3]. Но эти работы основаны на материалах сборов преимущественно преимагинальных стадий. Автору не удалось обнаружить в научной литературе сведений, которые могли бы прояснить, какой именно вид поденок дает эти массовые вылеты.

Цель работы – установить видовую принадлежность подёнки, практически ежегодно дающей массовые вылеты на р. Западная Двина в г. Витебске и обобщить данные о сроках ее появления в различные годы.

Материал и методы. Материал собран в 2022–2024 гг. при помощи воздушного сачка в результате регулярных вечерних экскурсий в ожидаемый период вылета поденок. Данные о массовом появлении поденок в период с 2010 по 2021 г. получены из различных источников сети Интернет. Собранный материал хранится на кафедре фундаментальной и прикладной биологии Витебского государственного университета имени П.М. Машерова.

Результаты и их обсуждение. Массовый лет поденок наблюдался нами в 2022 и 2024 гг. В 2023 г. несмотря на регулярные наблюдения, массового появления насекомых отмечено не было. На основании собранного материала можно утверждать, что подёнки, массовый лёт которых происходит практически ежегодно в г. Витебске, относятся к виду *Ephoron virgo* (Olivier, 1791). В Беларуси он ранее был обнаружен на р. Виляя [4], в Щучинском районе на р. Неман [1], а также в Речицком районе в низовьях р. Березины [5]. В Западной Двине и её притоках он не отмечался [2; 3]. Вид имеет транспалеарктический ареал: встречается в Европе (кроме Британских островов, а в Финноскандии и Прибалтике замещен другим видом – *Ephoron nigridorsum* (Tshernova, 1934)), Северной Африке (Марокко), Малой Азии, на Дальнем Востоке России, в Японии [6–9].