

Практикум 1. PyMol, FoldIt

Задание 1.

В этом задании нам предлагалось исследовать трехмерную структуру человеческого минералокортикоидного рецептора, содержащего мутацию S810L, в комплексе со спиронолактоном¹. Минералокортикоидный рецептор принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов. Спиринолактоны это синтетические антагонисты минералокортикоидного рецептора. В виду того, что комплекс минералокортикоидного рецептора с его антагонистом является не стабильным, для получения структуры в последовательность белка была введена стабилизирующая мутация S810L. Мы рассмотрели структуру сайта связывания минералокортикоидного рецептора с его антагонистом.

Минералокортикоидный рецептор состоит из шести мономеров, собранных в виде асимметричного комплекса. Каждый из них связывает одну молекулу спиронолактона. Сайт связывания лиганда образован 11 α -спиралями и двумя β -листами. В лиганд связывающую полость обращены радикалы 17 гидрофобных аминокислот, которые обеспечивают гидрофобное взаимодействие с углеродным скелетом спиронолактона, 3 полярные аминокислоты образуют водородные связи с лигандом. На Рисунке 1 показаны взаимодействия лиганда с полярными аминокислотами лиганд связывающей полости: 770 остаток аспаргина образует водородную связь с O57 атомом спиронолактона, 776 остаток глутамина и 817 остаток аргинина образуют водородные связи с O60 атомом спиронолактона. Как сообщают авторы структуры¹, две последние связи являются ключевыми для стабилизации комплекса, первая связь лишь немного увеличивает связывание молекулы с рецептором. Тиацетильная группа находится в небольшом гидрофобном кармане. Можно предположить, что гомолог спиронолактона у которого вместо тиацетильной группы присутствовала бы гидрофобная группа, связывался бы с рецептором с еще большей силой.

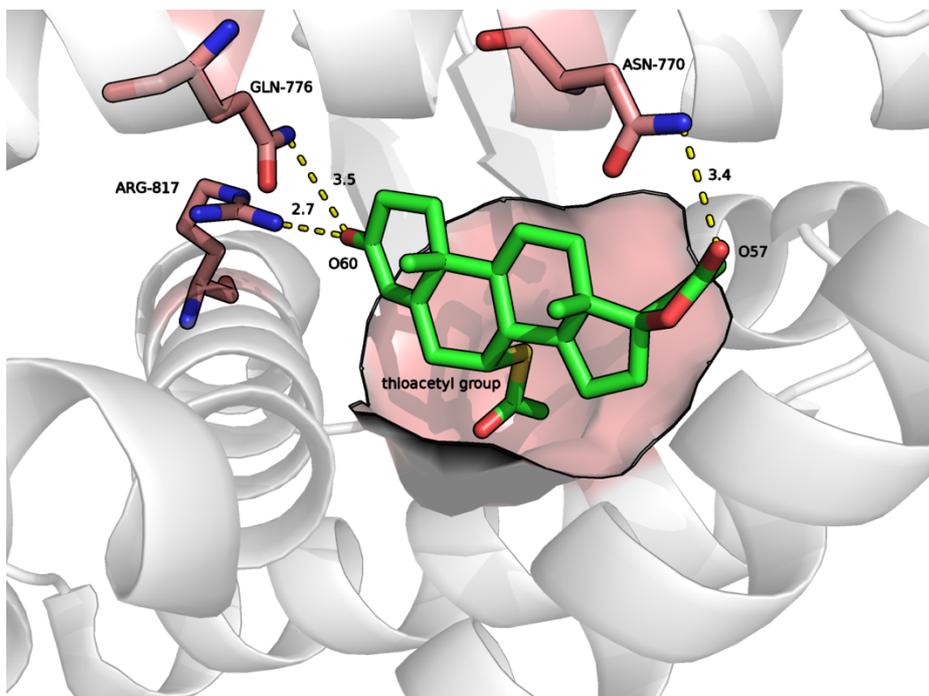


Рисунок 1. Сайт связывания спиролактона в структуре минералокортикоидного рецептора. Для целей визуализации некоторые фрагменты структуры белка были сделаны невидимыми (α -спираль на переднем плане). Углеродные скелеты аминокислот, образующих водородные связи с лигандом покрашены в розовый цвет, остов самого лиганда покрашен в зеленый. Гидрофобный карман, в котором находится тиацильная группа покрашен также в розовый цвет. Скачать сессию можно по адресу: https://kodomofbb.msu.ru/~artemisbakulin/term7/final_2oax.pse

Список литературы:

- 1) Huyet J, Pinon GM, Fay MR, Fagart J, Rafestin-Oblin ME. Structural basis of spiro lactone recognition by the mineralocorticoid receptor. *Mol Pharmacol.* 2007 Sep;72(3):563-71. doi: 10.1124/mol.107.036459. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17569793.