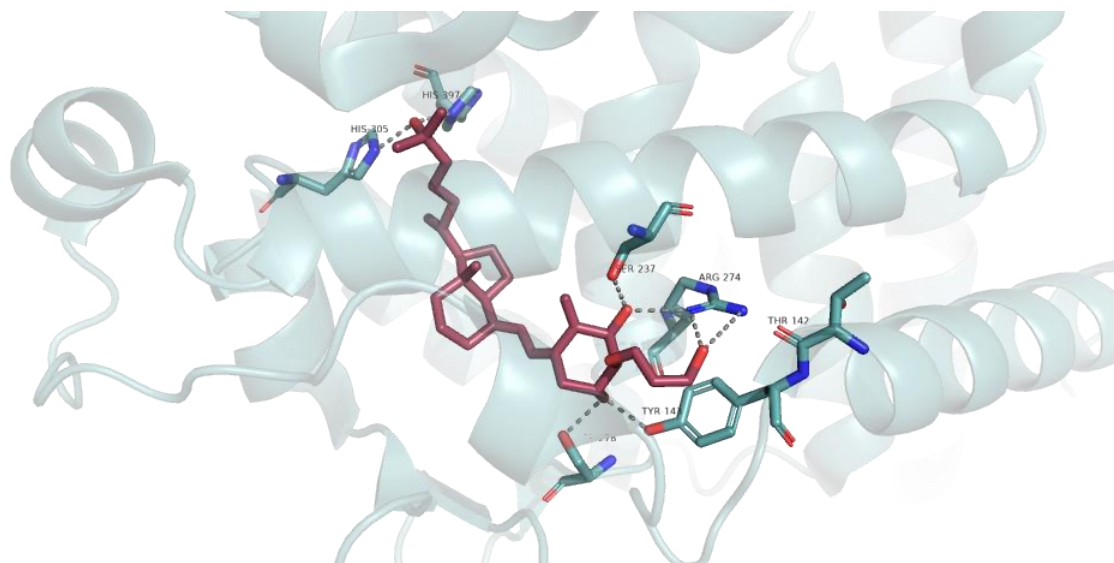


Практикум 1.

Задание 1.

Предмет рассмотрения в рамках данного практикума – комплекс рецептора витамина D (vitamin D receptor, VDR) человека с 2-альфа-(3-гидрокси-1-пропокси) кальцитриолом. Этот белок функционирует в организме как лиганд-зависимый модулятор транскрипции, оказывающий влияние на процессы клеточного роста, апоптоза, ангиогенеза, антипролиферации и дифференциации. Он является ядерным рецептором гормонов различной природы.[1] Для исследования связывания этого белка с лигандом, были проанализированы его комплексы с замещенными аналогами дикидроксивитамина D3. Подобные соединения обладают большим потенциалом терапевтического применения, так как использование природного соединения ограничено потенциальными побочными эффектами [2]. В частности, новые возможности для конструирования лигандов открывает то, что в оригинальной структуре вблизи атома C2 лиганда присутствуют прочно связанные молекулы воды, и вытеснение их может позволить связать лиганд с заместителем при этом атоме. Анализ полученной структуры показал, что модифицированный лиганд занимает положение, аналогичное природному субстрату, при этом в зависимости от типа замещенного лиганда молекулы воды из кармана связывания могут вытесняться. Было отмечено, что в подобных комплексах сохраняются все взаимодействия лиганда непосредственно с белком, которые способствуют его стабилизации в активном центре, в то же время новые водородные связи, отсутствовавшие в природной структуре, замещают потерянные взаимодействия через молекулы воды. Взаимодействие рецептора с 2-альфа-(3-гидрокси-1-пропокси) кальцитриолом характеризуется вытеснением обеих молекул воды и повышенным сродством лиганда к рецептору[3].

Визуализация PDB-структуры 2HAR в программе PyMOL позволяет предположить, что лиганд стабилизируется в активном центре за счет водородных связей, а также неполярных аминокислотных остатков, образующих гидрофобный карман. На рисунках 1-2 показаны полярные остатки, которые могут образовывать водородные связи с лигандом, водородные связи изображены пунктирными линиями. Два рисунка отражают два возможных варианта связывания лиганда с белком. Выдвинутая на основе структуры гипотеза о потенциальных взаимодействиях подтверждается в статье, в которой данная структура была опубликована [3].



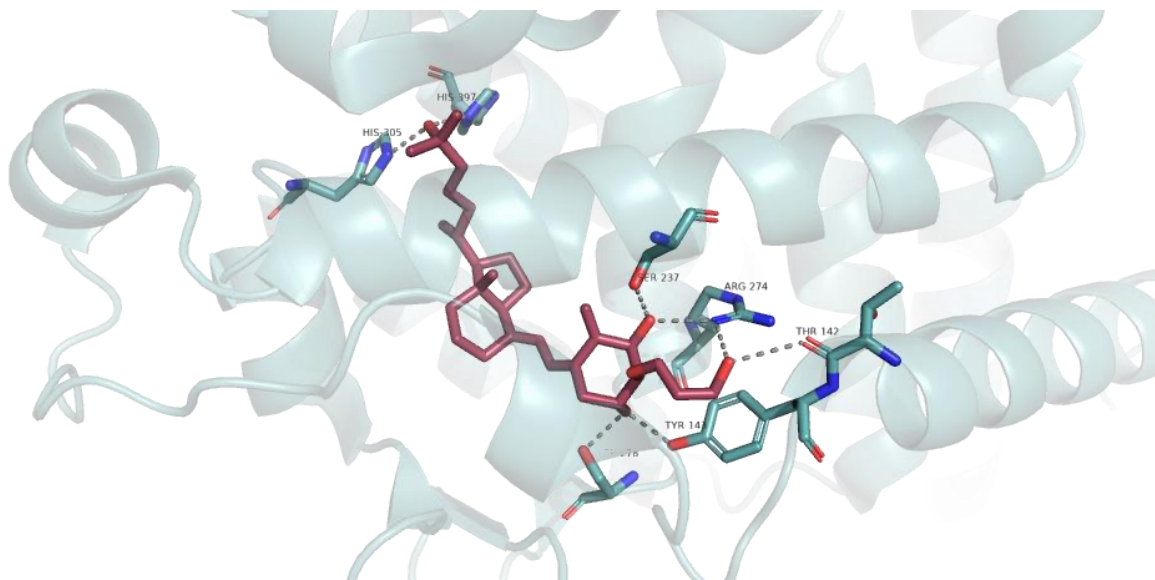


Рисунок 1-2. Водородные связи между лигандом и белком в структуре 2HAR. Бирюзовым показаны аминокислотные остатки белка, которые предположительно могут образовывать водородные связи с лигандом, розовым показан лиганд (OCC). PyMOL-сессию можно посмотреть по [ссылке](#)

Также анализ структуры позволяет говорить о наличии гидрофобного кармана (рисунок 3), образованного аминокислотными остатками тирозина, валина, лейцина, изолейцина, триптофана, фенилаланина и метионина.

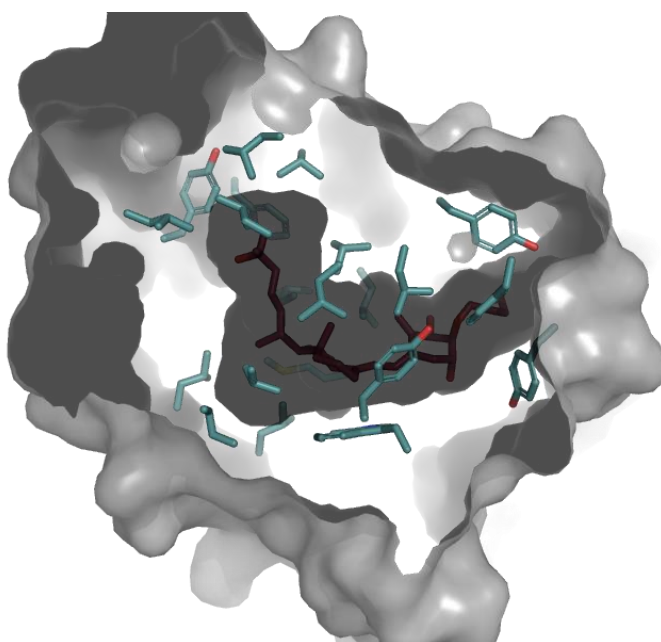


Рисунок 3. Гидрофобный карман в структуре 2HAR. Стиками показаны боковые радикалы аминокислотных остатков, имеющих гидрофобные группы и выступающих карман связывания. Файл с сессией можно скачать по [ссылке](#)

Задание 2.

В качестве объекта для задания 2 была предоставлена структура комплекса пептида, один из остатков которого был заменен на глицин, с пептидным антигеном. С помощью функции Mutation программы PyMOL была выдвинута гипотеза о возможном аминокислотном остатке, находящемся на этой позиции. По моему предположению, это может быть гистидин. В окрестностях рассматриваемого остатка находятся отрицательно заряженные группы 54 и 56 аспарагиновых кислот, а также ароматические кольца триптофана пептида и 52 тирозина антитела.

За счет положительного заряда гистидин может формировать ионные взаимодействия с радикалами аспарагиновой кислоты, а за счет ароматической системы – параллельный стекинг с радикалом триптофана пептида и Т-стекинг с радикалом 52 тирозина. Упомянутые взаимодействия отражены на рисунке 4.

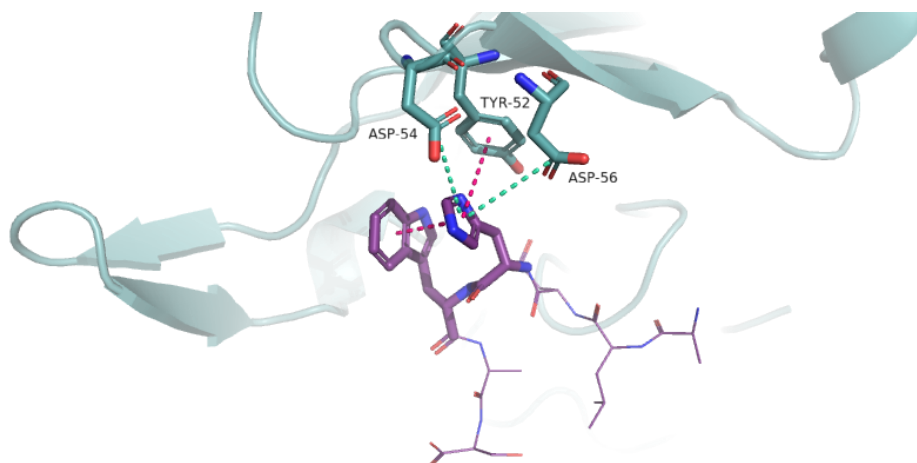


Рисунок 4. Взаимодействие пептида с антителом при замене GLY на HIS. Фиолетовым показан пептид, стиками на нем выделен замененный остаток. Бирюзовыми стиками показаны остатки в составе антитела, которые могут образовывать солевые мостики (показаны зеленым пунктиром) и стекинг-взаимодействия (показаны розовым пунктиром) с замененным остатком. PyMOL-сессию можно посмотреть по [ссылке](#)

Список литературы:

1. Smith, C. L.; O'Malley, B. W. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr. Rev.* 2004, 25, 45–71
2. Bouillon, R.; Okamura, W. H.; Norman A. W. Structure–function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr. Rev.* 1995, 16, 200–257.
3. Probing a Water Channel near the A-Ring of Receptor-Bound 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 with Selected 2 α -Substituted Analogues; Shinji Hourai, Toshie Fujishima, Atsushi Kittaka, Yoshitomo Suhara, Hiroaki Takayama, Natacha Rochel, and Dino Moras; *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006 49 (17), 5199-5205, DOI: 10.1021/jm0604070