

Практикум № 1. Pymol

1 Минералокортикоидный рецептор

Минералокортикоидный рецептор кодируется геном NR3C2 и экспрессируется во многих тканях организма [1]. Белок локализован в цитоплазме клетки и после активации гормоном-лигандом транспортируется в ядро и влияет на экспрессию (см Рис.1). Активация этих рецепторов в эпителиальных тканях ведет к экспрессии белков, регулирующих водно-ионный баланс. В результате такой активации Na реабсорбируется в клетки эпителия, K и вода выходит во внеклеточную среду [5].

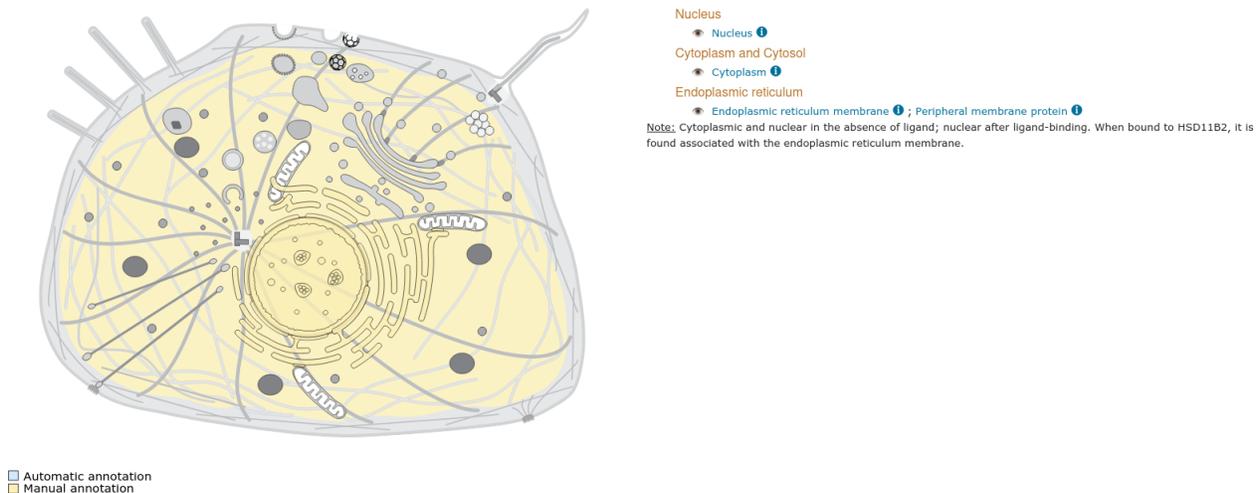


Рис. 1: Локализация белка в человеческой клетке по [2]

Поэтому разработка антагонистов данного рецептора, которые делают его нечувствительным к гормонам может помочь в разработке лекарства, помогающего регулировать водно-солевой обмен организма и кровяное давление.

Данный лиганд был разработан как антагонист минералокортикоидного рецептора. В организме с белком связываются различные гормоны класса глюкокортикоидов и минералокортикоидов (Рис. 2).

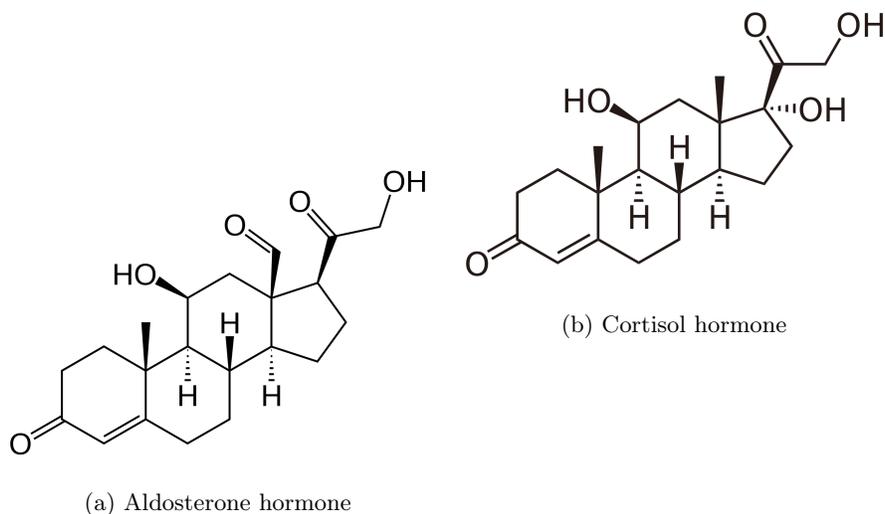


Рис. 2: Лиганды минералокортикоидного рецептора из класса минералокортикоидов (a) и глюкокортикоидов (b)

При этом данные гормоны действуют на широкий класс рецепторов, поэтому искомым антагонист должен быть высокоспецифичным именно к данному белку и при этом высокоаффинным.

2 Взаимодействия лиганда

Разработанный лиганд отлично имитирует структуру минералокортикоидного гормона, заполняя целиком карман для связывания (в том числе благодаря различным заместителям [4] - особенно интересен метильный остаток C19 - см Рис.4). При этом прочное связывание кислорода и азота с Аспарагином и Треонином (см Рис.3), как мне кажется, крепко "заякоривает" лиганд в кармане. Связывание через воду с Глутамином на выходе из кармана как будто "закупоривает" лиганд в белке.

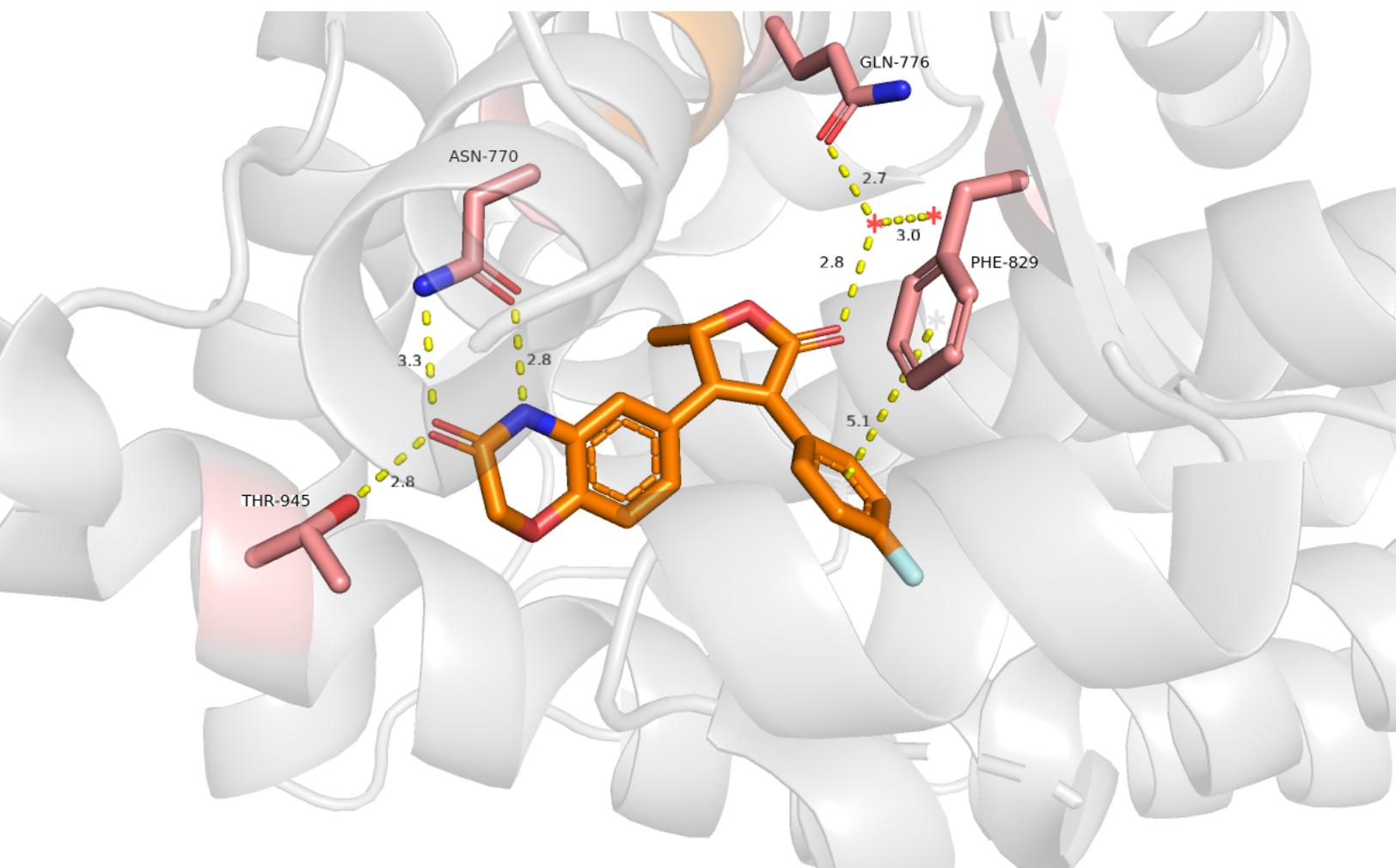


Рис. 3: Изображение взаимодействий лиганда с окружающими аминокислотами. С-атомы лиганда покрашены оранжевым, С-атомы боковых цепей аминокислот взаимодействующих с лигандом - розовым. Кислород воды показан красной звездочкой. Показаны водородные связи и одно взаимодействие Т-стэкинга (на переднем плане).

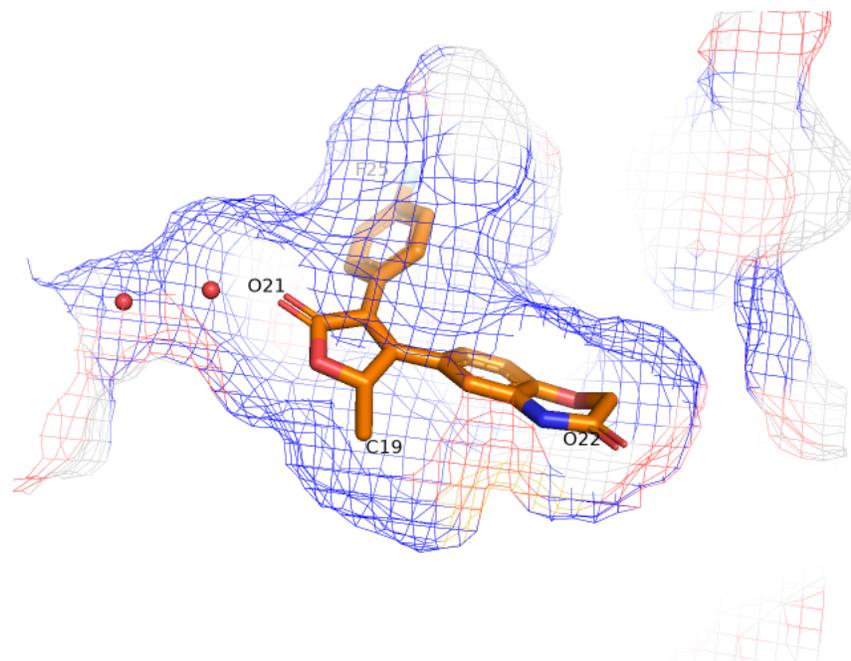


Рис. 4: Визуализация кармана, в котором находится лиганд. Красными сферами помечена вода, которая входит в карман через отверстие слева, где видно границу белка. Видно, что метильная группа, помеченная C19 позволяет заполнить пространство кармана. Введение этого метила в 4 раза повышает силу связывания [4]! Также видно, что в дальней части изображения, где находится атом фтора, карман расширяется и лиганд оставляет это место незаполненным. Кольцо лиганда, в котором находится кислород O22 заполняет карман и пространственно, и там же прочно зафиксирован тремя водородными связями (см Рис.3).

3 Сессии PyMol

https://kodomo.fbb.msu.ru/~sofyagdk26/term7/session_forcapture1.pse
https://kodomo.fbb.msu.ru/~sofyagdk26/term7/sess_karman7_labeled.pse

4 ССЫЛКИ

[1] <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151623-NR3C2/tissue>
[2] <https://www.uniprot.org/uniprot/P08235>
[3] Hasui T, Ohra T, Ohyabu N, Asano K, Matsui H, Mizukami A, Habuka N, Sogabe S, Endo S, Siedem CS, Tang TP, Gauthier C, De Meese LA, Boyd SA,

Fukumoto S. Design, synthesis, and structure-activity relationships of dihydrofuran-2-one and dihydropyrrol-2-one derivatives as novel benzoxazin-3-one-based mineralocorticoid receptor antagonists. *Bioorg Med Chem.* 2013 Oct 1;21(19):5983-94. doi: 10.1016/j.bmc.2013.07.043. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23958516.

[4] <https://www.rcsb.org/structure/3WFG>

[5] Fardella, C. E.; Miller, W. L. *Annu. Rev. Nutr.* 1996, 16, 443.