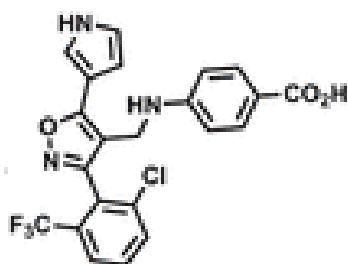


Практикум 1. Визуализатор PyMOL. Взаимодействия.

Краткая биологическая характеристика объекта

Ретиноидный рецептор ROR γ t, является ядерным рецептором, связанным с патогенезом аутоиммунных заболеваний. Активность данного рецептора необходима для пролиферации и функциональности иммунных клеток Th17 [1]. Ученые разработали новые лекарственные вещества, блокирующие активность белка ROR γ t. Эти вещества работают по новому принципу – они не блокируют непосредственно активный центр белка, а воздействуют на него аллостерически, что делает их более эффективными и безопасными. Наиболее сильнодействующее из таких соединений - 25 (FM26), сайт связывания которого описывается ниже [2].



FM26 (25)

Рис. 1. Структурная формула соединения FM26 [2].

Задание 1

В этом разделе будет представлена визуализация сайта связывания лиганда с рецептором. Мы рассмотрим конкретные аминокислотные остатки, участвующие в формировании комплекса, и опишем тип связей, которые стабилизируют это взаимодействие. PDB ID структуры, показанной на картинках, 6SAL.

Для создания картинки лиганда и окружающих его аминокислотных остатков основной белок был презентован в полупрозрачной cartoon форме, а интересующие нас остатки и лиганд в формате licorice (Рис.2). На общем виде взаимодействия белка и лиганда видно, что образуется несколько водородных связей (показаны желтым),

стэкингов (черные) и галогеновых связей (зеленые). Рассмотрим их чуть более детально ниже.

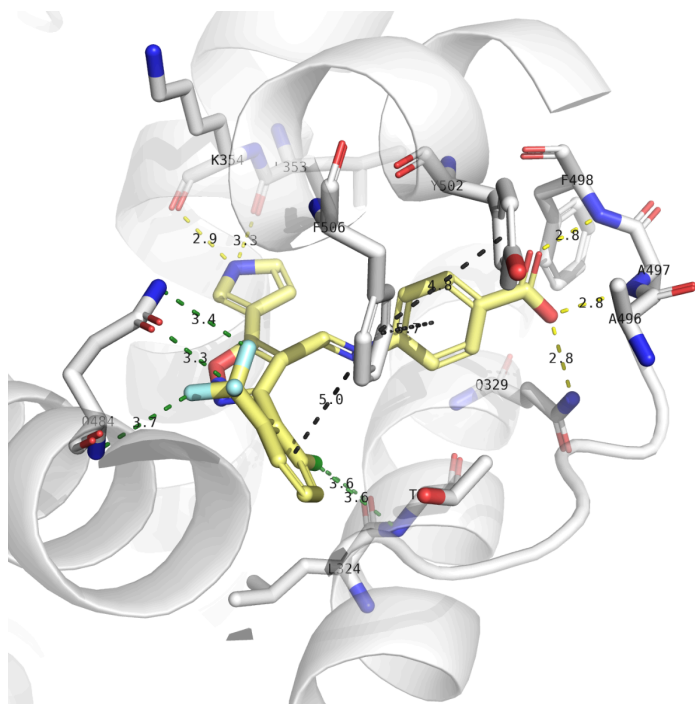


Рисунок 2. Общий вид сайта связывания и лиганда в структуре 6SAL. Желтым показан лиганд, важные остатки показаны ligoise. Водородные связи показаны желтым пунктиром, галогеновые связи - зеленым пунктиром, стэкинговые взаимодействия - черным.

Лиганд связан водородными связями двумя концами, с одной стороны - путем образования связей пиррольного кольца с L353 и K354, с другой стороны - путем образования водородных связей карбоксильной группы с остатками Q329, A497, F498.

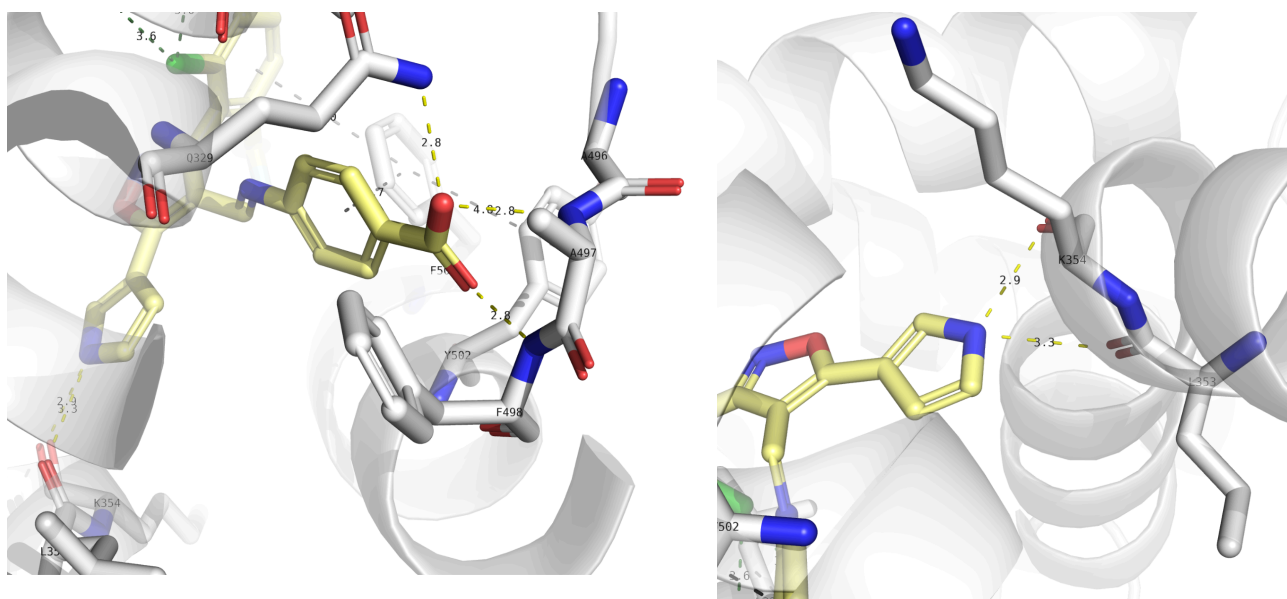


Рисунок 3. Изображения FM26 с разных сторон в окружении взаимодействующих с ним аминокислот. Водородные связи

показаны желтой пунктирной линией, расстояния указаны в Å. Лиганд показан желтым.

В молекуле лиганда присутствуют атомы фтора и хлора, которые потенциально могут образовывать галогеновые связи. Галогеновая связь — слабое нековалентное взаимодействие электрофильной области галогена с нуклеофилом. Галоген (I, Br, Cl, реже F) выступает акцептором электронов. Донор галогеновой связи (акцептор электронов) — R-X (X = Hal), а акцептор (электронодонорная группа) — Y (O, N, S или другая). Галоген может образовывать одну или несколько связей одновременно. Несмотря на то, что это взаимодействие было известно давно, его роль в химии и биологии изучена недостаточно. Взаимодействие обусловлено переносом заряда и электростатическими силами, с дополнительными вкладами поляризации и дисперсии [3]. Лиганд образует галогеновые связи с фтором в качестве донора связи и акцептором - остатком Q484, а хлор образует связи с азотом остатка T325 и кислородом остатка L324. Эти связи довольно прочно связывают субстрат в кармане сайта.

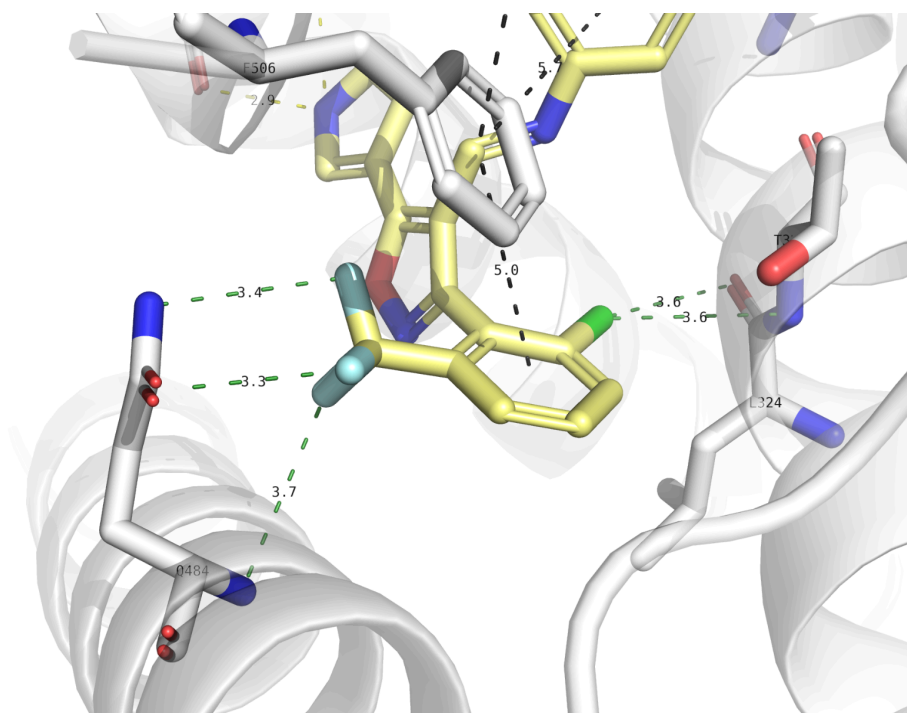


Рисунок 4. Образование галогеновых связей лиганда и белка. Галогеновые связи показаны зеленым, лиганд - желтым.

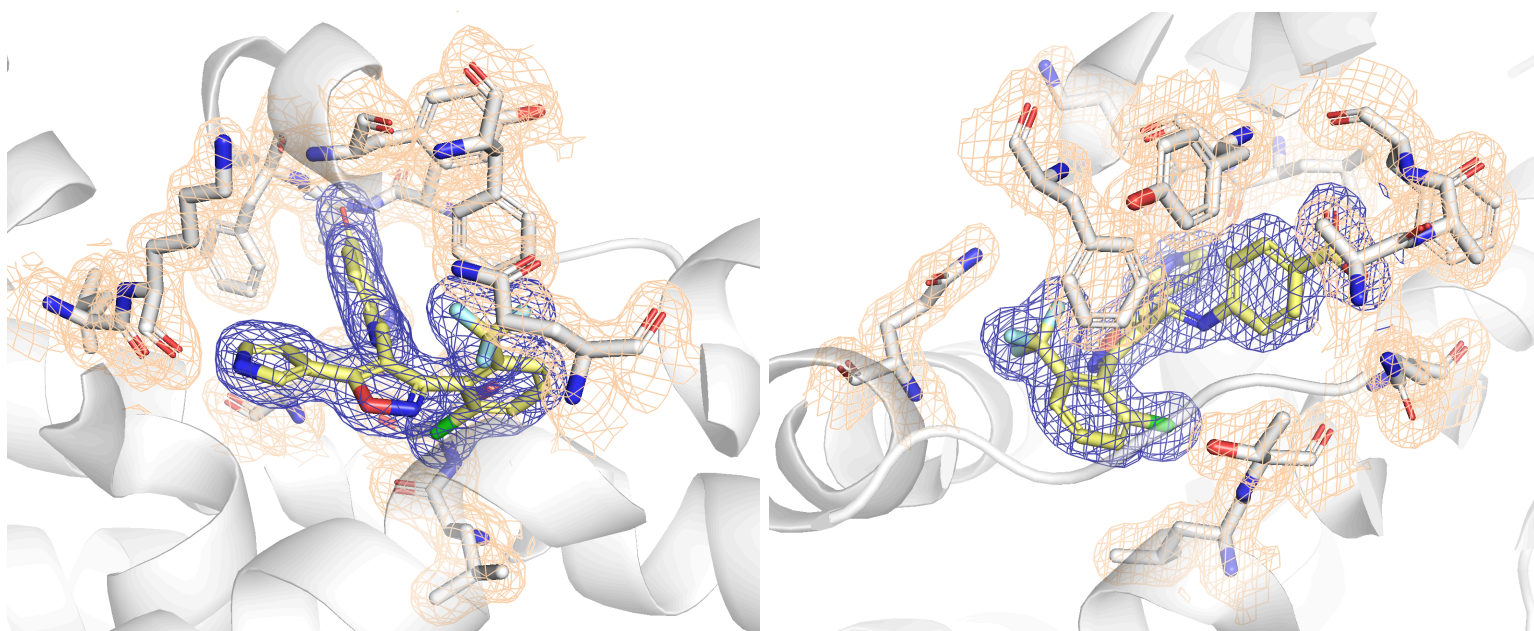


Рисунок 6. Визуализация электронной плотности в виде *mesh* в районе лиганда и окружающих его аминокислотных остатков белка. Параметры: подрезка (σ) = 1, carve = 2. Лиганд показан желтым, его электронная плотность - синим. Окружающие аминокислоты показаны белым, электронная плотность - бежевым.

Сессия PyMol доступна по [ссылке](#)

Литература

- [1] M. Scheepstra *et al.*, "Identification of an allosteric binding site for ROR γ t inhibition," *Nat. Commun.*, vol. 6, no. 1, p. 8833, Dec. 2015, doi: 10.1038/ncomms9833.
- [2] F. A. Meijer *et al.*, "Ligand-Based Design of Allosteric Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor γ t (ROR γ t) Inverse Agonists," *J. Med. Chem.*, vol. 63, no. 1, pp. 241–259, Jan. 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01372.
- [3] M. Erdélyi, "Application of the Halogen Bond in Protein Systems," *Biochemistry*, vol. 56, no. 22, pp. 2759–2761, Jun. 2017, doi: 10.1021/acs.biochem.7b00371.