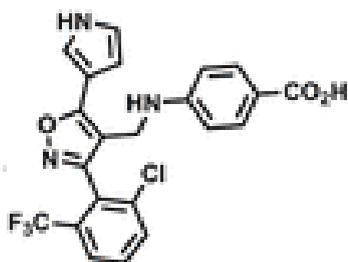


## Практикум 1. Визуализатор PyMOL. Взаимодействия.

### Краткая биологическая характеристика объекта

Ретиноидный рецептор ROR $\gamma$ 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 $\gamma$ 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)**

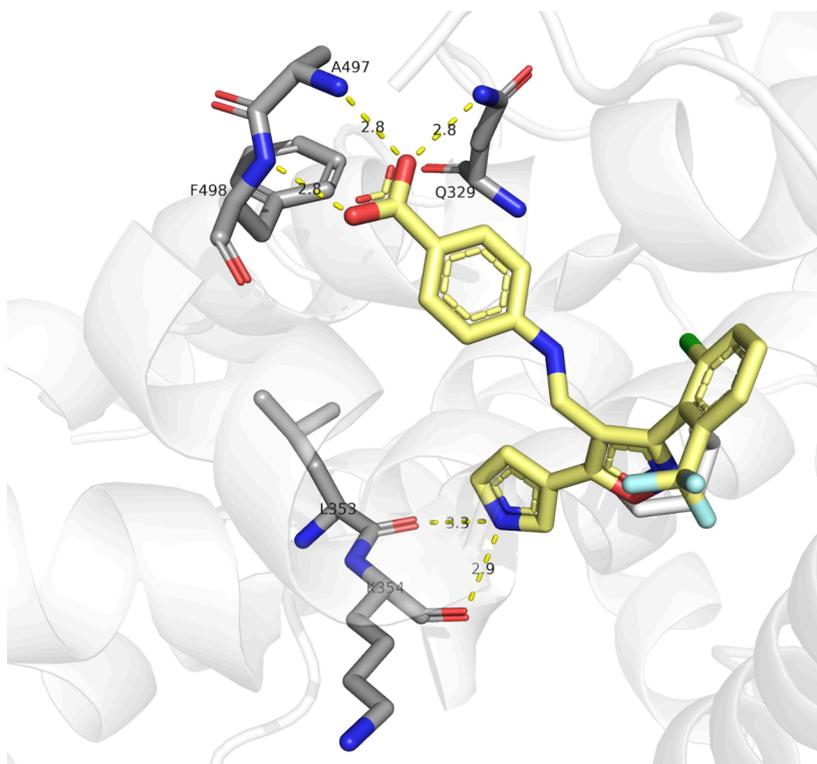
Рис. 1. Структурная формула соединения FM26 [2].

### Задание 1

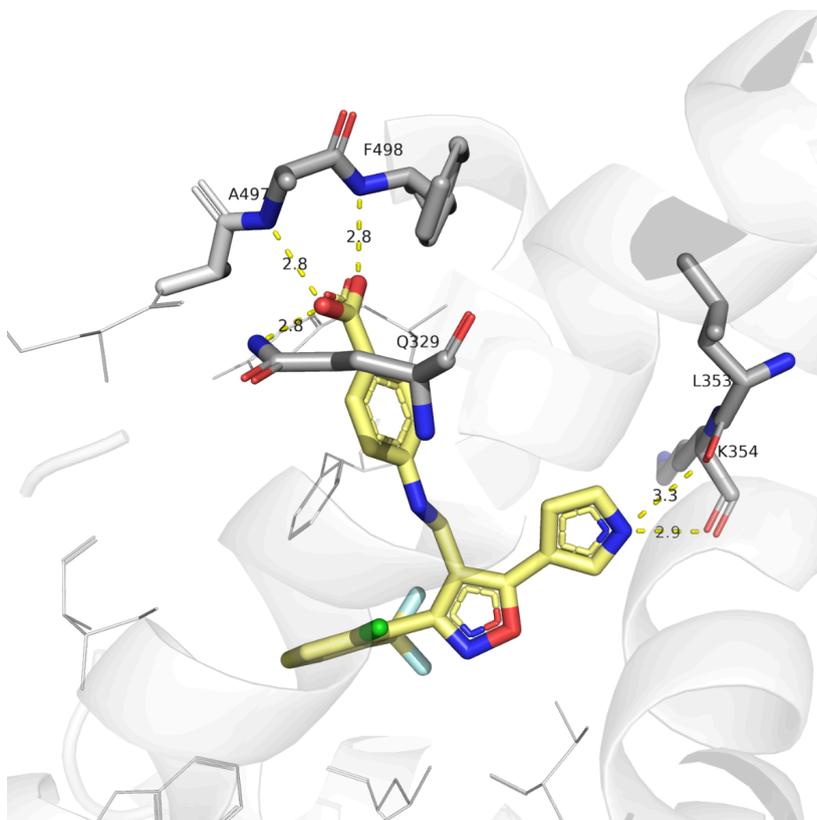
В этом разделе будет представлена визуализация сайта связывания лиганда с рецептором. Мы рассмотрим конкретные аминокислотные остатки, участвующие в формировании комплекса, и опишем тип связей, которые стабилизируют это взаимодействие.

Для создания картинки лиганда и окружающих его аминокислотных остатков основной белок был представлен в полупрозрачной cartoon форме, а интересующие нас остатки и лиганд в формате licorice (Рис.2). Лиганд связан водородными связями двумя концами, с одной стороны - путем образования связей пиррольного кольца с L353 и

К354, с другой стороны - путем образования водородных связей карбоксильной группы с остатками Q329, A497, F498.



A



B

Рис. 2. Изображения FM26 с разных сторон в окружении взаимодействующих с ним аминокислот. Водородные связи показаны желтой пунктирной линией, расстояния указаны в Å. Лиганд показан голубым; остатки, участвующие в водородных взаимодействиях показаны серым.

Сессия PyMol, в ходе которой был получен рисунок 2 доступна по [ссылке](#)

## Задание 2

После того, как была скачана карта электронной плотности 2fofc для структуры 6SAL, она была визуализирована в виде mesh с подрезкой=1 и carve=2. Были визуализированы избранные аминокислоты из задания выше (рис. 3), использована та же цветовая схема, что и на рисунке 2. Видно, что лиганд полностью покрыт электронной плотностью, в отличие от аминокислот, концы которых покрыты не полностью.

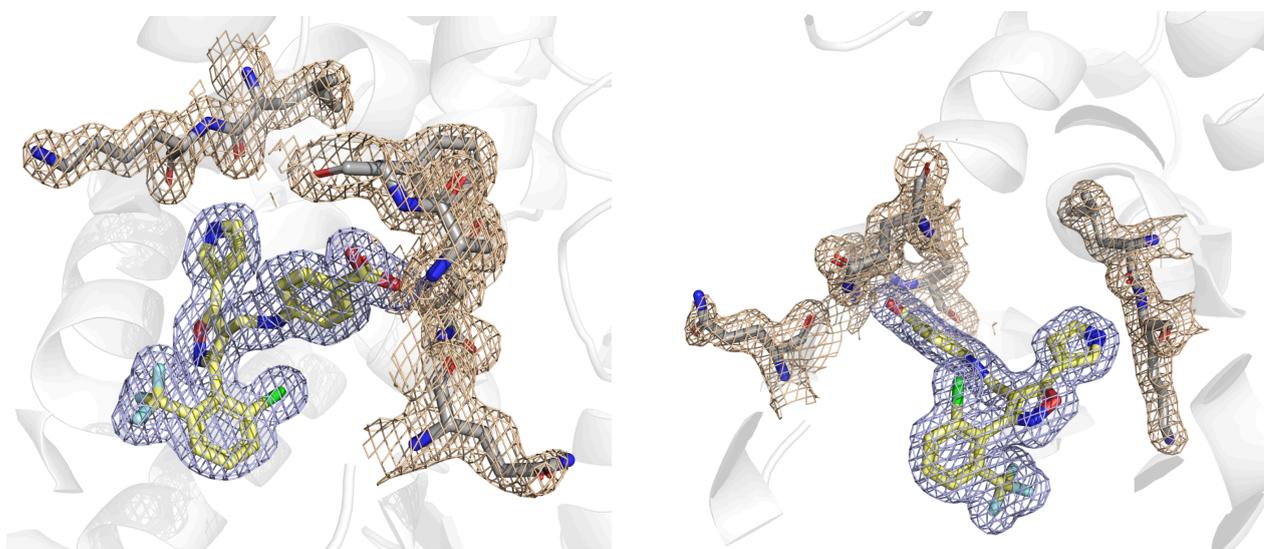


Рис. 3. Визуализация электронной плотности в виде *mesh* в районе лиганда и окружающих его аминокислотных остатков белка. Параметры: подрезка ( $\sigma$ ) = 1, carve = 2. Лиганд показан желтым, его электронная плотность - голубым. Окружающие аминокислоты показаны серым, электронная плотность - бежевым.

Сессия PyMol доступна по [ссылке](#)

## Литература

- [1] M. Scheepstra *et al.*, “Identification of an allosteric binding site for ROR $\gamma$ 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  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t) Inverse Agonists,” *J. Med. Chem.*, vol. 63, no. 1, pp. 241–259, Jan. 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01372.