

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ РЕЦЕПТОРА
ВИТАМИНА D, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ЛИГАНД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО САЙТА, С
ПОМОЩЬЮ СТРУКТУРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ**

Пац К. М. (Университет ИТМО), **Глухов И. А.** (Университет ИТМО)

Научный руководитель – к.т.н., доц. Сергушичев А. А.

(Университет ИТМО), **PhD, проф. Молнар Ф.** (Назарбаев Университет)

Работа посвящена исследованию региона α -спиралей H6-H7 рецептора витамина D, входящих в состав его лиганд-связывающего сайта. Исследование проводилось с использованием ранее разработанного нами пакета структурных дескрипторов, а также алгоритмов кластеризации и методов понижения размерности. Полученные результаты могут быть использованы при расширении инструмента по расчету дескрипторов параметрами, описывающими не только рецептор, но и лиганд, а также при дальнейшей разработке модели, предсказывающей взаимодействия ядерных рецепторов с различными малыми молекулами и коактиваторами/корепрессорами белковой природы.

Введение. Рецептор витамина D (VDR) является высокоспециализированным рецептором, связывающимся с $1\alpha,25$ -дигидроксивитамином D3 ($1,25D3$). Помимо функции поддержания уровня кальция и фосфора в процессе развития костей VDR может быть вовлечен в процессы клеточной пролиферации, формирования аутоиммунных реакций, воспалительные процессы, а также в механизмы развития рака. Данные о кристаллических структурах VDR говорят о том, что $1,25D3$ и его аналоги связываются схожим образом. Однако адаптация сайта связывания к присоединяемому лиганду – достаточно селективный и динамичный процесс, который является результатом небольших смещений более чем 30 различных аминокислот, а также значительных колебаний нескольких, особенно важных, аминокислот. Ранее было показано, что для различных секостероидных молекул аминокислоты, участвующие в процессе связывания, также различаются. Так, например, для группы $1,25D3$ -аналогов, называемой *Geminoids*, важнейшим участком, обеспечивающим их связывание, являются α -спирали 6 и 7 (H6-H7), а также петля, соединяющая их. В данной работе, мы исследуем различия в данном участке VDR при связывании с различными лигандами посредством ранее разработанных нами структурных дескрипторов. Структурные дескрипторы, как правило используются в задаче классификации белковых молекул, однако в наших исследованиях мы применяем их для кластеризации структур и поиска закономерностей в полученных группах. Так, например, с помощью дескрипторов мы показали возможность разделения структур VDR по видовым признакам, а также применяли дескрипторы для исследования траекторий молекулярной динамики. В данном исследовании, мы кластеризуем структуры VDR по геометрии α -спиралей 6 и 7, а также по свойствам и структуре лигандов.

Основная часть. В работе используется ранее разработанный список структурных дескрипторов, включающий такие параметры, как расстояние между вторичными структурами, их относительная ориентация, длина, поверхность доступная растворителю. Далее из базы данных PDB (www.rcsb.org) загружаются трехмерные структуры рецептора витамина D человека (hVDR). Данные структуры проходят предобработку на предмет восстановления недостающих боковых цепей, оптимизации водородных связей и энергетической минимизации с помощью программного пакета Schrodinger. Затем с помощью ранее разработанного пакета для выбранных рецепторов рассчитываются структурные дескрипторы, связанные с исследуемым регионом α -спиралей H6-H7, а также дескрипторы, описывающие процентный состав вторичной структуры. Дополнительно производится расчет объемов лигандов и сайтов связывания рецептора с помощью программного пакета Schrodinger. Далее при помощи различных алгоритмов кластеризации в комбинации с

методами понижения размерности (PCA, t-SNE) проводится анализ полученных расчетных данных. Анализируются лиганды, связанные с VDR, их свойства и структура, а также их влияние на параметры исследуемого региона спиралей H6-H7.

Выводы. В ходе работы были исследовано влияние лигандов различной структуры и механизмов действия на регион H6-H7 рецептора витамина D, входящий в состав его лиганд-связывающего сайта. В исследовании использовался ранее разработанный нами пакет структурных дескрипторов, показавший хорошие результаты в предыдущих исследованиях данного рецептора – например, при анализе видовых различий, а также в качестве инструмента анализа траекторий молекулярной динамики. В отличие от предыдущих исследований, в данной работе добавляются параметры, описывающие помимо структуры рецептора, структуру лиганда (его объем, центр масс), а также объем сайта связывания рецептора. Таким образом, результаты работы могут быть использованы при дальнейшей разработке модели, основанной на структурных дескрипторах, для предсказания аллостерических взаимодействий белков семейства ядерных рецепторов.

Исследования выполнены за счет финансирования университета ИТМО в рамках НИР №621314 «Разработка программного средства для поиска закономерностей в аллостерических взаимодействиях белковых молекул на основе структурных дескрипторов».

Пац К. М. (автор)

Подпись

Сергушичев А. А. (научный руководитель)

Подпись