

**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  $\alpha$ -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 ( $1,25D_3$ ). 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  $1,25D_3$  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  $1,25D_3$ -аналогов, называемой *Geminoids*, важнейшим участком, обеспечивающим их связывание, являются  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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](http://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  $\alpha$ -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