

УДК 004.94

СТРУКТУРНЫЕ ДЕСКРИПТОРЫ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Пац К. М. (Университет ИТМО)

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

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

Секция: «Технологии программирования, искусственный интеллект, биоинформатика»

Работа посвящена формированию набора структурных дескрипторов, а также способу их вычисления для белков семейства ядерных рецепторов. Полученные дескрипторы исследуются на способность описывать аллостерические взаимодействия ядерных рецепторов посредством кластеризации расчетных данных.

Введение. Структурные дескрипторы широко используются в области компьютерного моделирования в естественных науках. Они применяются для оценки подобия двух структур, а также позволяют делать выводы о принадлежности белковых молекул к тому или иному семейству. Существуют белковые молекулы, использующие аллостерическую регуляцию в механизмах своей работы. Примером может служить рецептор витамина D (VDR). Известно, что поведение различных сайтов связывания данного рецептора зависит от связанных с рецептором молекул – лигандов, коактиваторов или корепрессоров, молекул ДНК. Так, с помощью измерения таких параметров, как объем лиганда и объем сайта связывания VDR с лигандом были сделаны предположения о зависимости между соотношением этих параметров и суперагонистической активностью лигандов. Однако при этом отмечается отсутствие стандартной процедуры измерения этих показателей, что является существенным недостатком при попытке делать какие-либо выводы. Таким образом, перспективным направлением является систематизация существующих дескрипторов, процедур их применения и разработка новых структурных дескрипторов.

Основная часть. В работе формируется список структурных дескрипторов (30-40 позиций), таких как расстояние между вторичными структурами, их относительная ориентация, длина, тип, поверхность доступная растворителю и т. д. Далее из базы данных PDB (www.rcsb.org) загружаются все известные трехмерные структуры ядерных рецепторов (около 1.5 тыс.), как имеющие в своем составе лиганды, так и без них. Данные структуры проходят предобработку на предмет восстановления недостающих боковых цепей, оптимизации водородных связей и энергетической минимизации. Затем с помощью скрипта на Python 3.7 сформированный список дескрипторов рассчитывается для загруженных рецепторов. Таким образом для каждого из рецепторов формируется их структурный профиль.

Структуры, имеющие в своем составе лиганды, могут быть далее использованы в качестве тестового набора при кластеризации результатов. Кластеризация позволяет сделать вывод о применимости топологических дескрипторов для предсказания поведения ядерных рецепторов. Ожидается, что кластеры, полученные на основе результатов расчета дескрипторов, будут соответствовать структурно идентичным лигандам в сайте связывания рецептора. Тогда, результаты расчета дескрипторов для структур рецепторов без лигандов могут быть кластеризованы идентичным образом, на основе чего могут быть сделаны предположения об их взаимодействии с теми или иными лигандами.

Выводы. Исследование и разработка структурных дескрипторов является перспективным направлением. Если применение таких дескрипторов для сравнения белковых структур достаточно популярно, то использование их для анализа аллостерического поведения является новым решением.

В ходе работы сформирован и рассчитан список структурных дескрипторов для трехмерных структур ядерных рецепторов, хранящихся в базе PDB. На основе этого списка созданы структурные профили каждого из исследуемых рецепторов.

Результаты расчетов могут быть кластеризованы для формирования вывода о применимости выбранных дескрипторов для предсказания аллостерического поведения ядерных рецепторов.