

Практикум 2. Электронная плотность

Задание 1

PDB IDs: [6KAX](#), [6L36](#)

Ссылки на сессии PyMOL: [6KAX](#), [6L36](#)

В данном задании мне предложены две PDB структуры, которые соответствуют кристаллографическим расшифровкам одного и того же белка – лиганд-связывающего домена рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами альфа типа (PPAR- α). PPAR- α - транскрипционный фактор, который регулируется свободными жирными кислотами и является одним из основных регуляторов липидного обмена в печени¹. Необходим для осуществления кетогенеза, способствуя катаболизму жирных кислот за счет регуляции соответствующих генов².

Первым делом я наложила две структуры друг на друга с помощью команды `align`, удалила воду и лиганды, а также в структуре [6L36](#) скрыла цепь B, так как она отсутствует в первой. При визуальной инспекции видно, что, в целом, структуры накладываются друг на друга, но есть множество участков несовпадения. Самые явные из них отдельно вынесены на *Рисунке 1*.

Для сравнения электронных плотностей двух структур я выбрала альфа-спираль с координатами аминокислотных остатков с 221 по 231. Для визуализации использовалась команда `isomesh` с одинаковым уровнем подрезки, равным 2, и с параметром выделения `carve` 1 и 2.7 соответственно. Результаты представлены на *Рисунке 2*.

Видно, что в структуре [6KAX](#) электронная плотность значительно лучше согласуется с положениями отдельных атомов: она более гладкая и имеет сферообразную форму вокруг, в особенности вокруг электроотрицательных атомов. Судя по картинкам, разрешение [6L36](#) должно быть сильно хуже такового у [6KAX](#). Это согласуется с информацией на страницах PDB: разрешение [6KAX](#) составляет 1.23 Å, [6L36](#) – 3.30 Å.

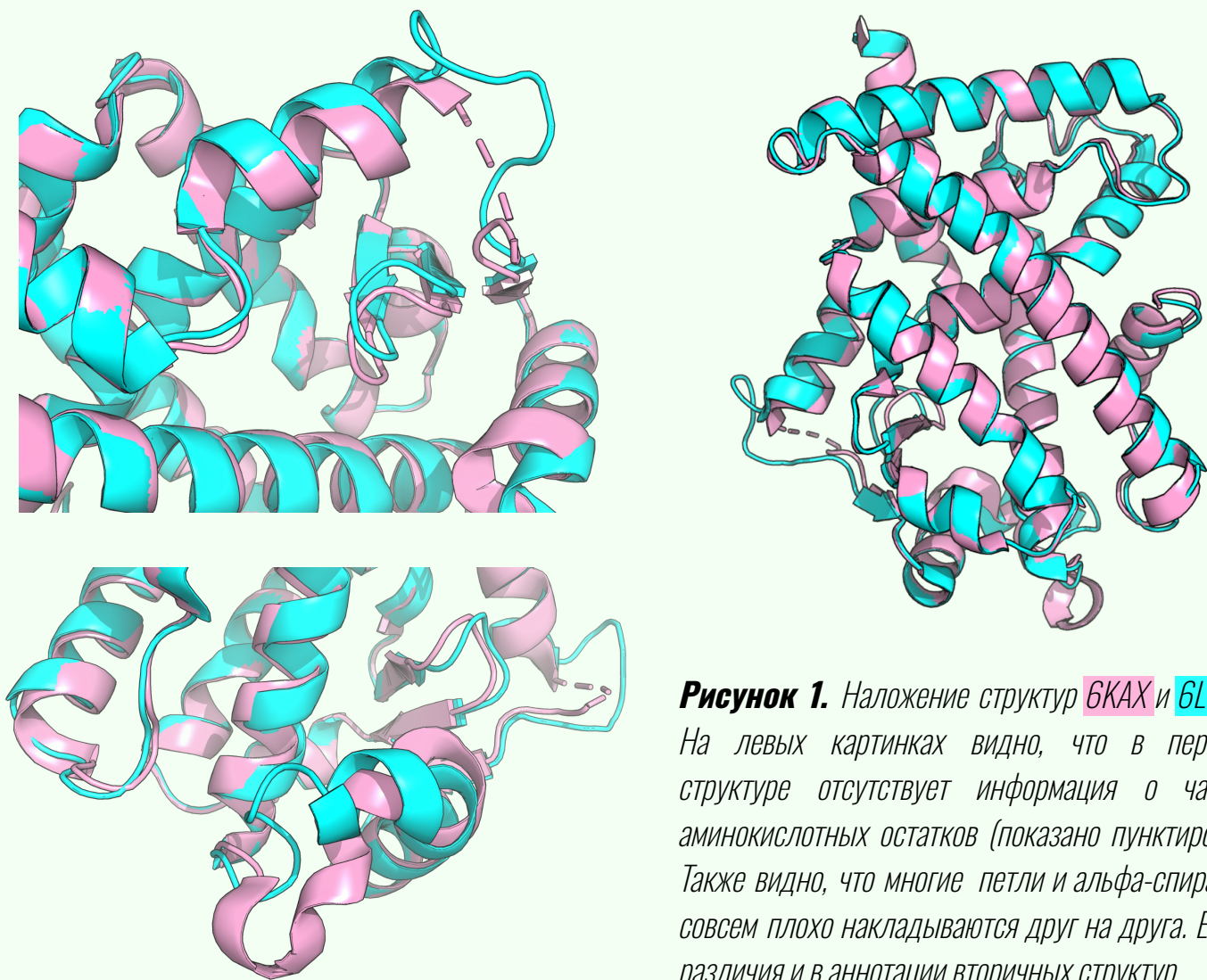


Рисунок 1. Наложение структур **6KAX** и **6L36**. На левых картинках видно, что в первой структуре отсутствует информация о части аминокислотных остатков (показано пунктиром). Также видно, что многие петли и альфа-спирали совсем плохо накладываются друг на друга. Есть различия и в аннотации вторичных структур.

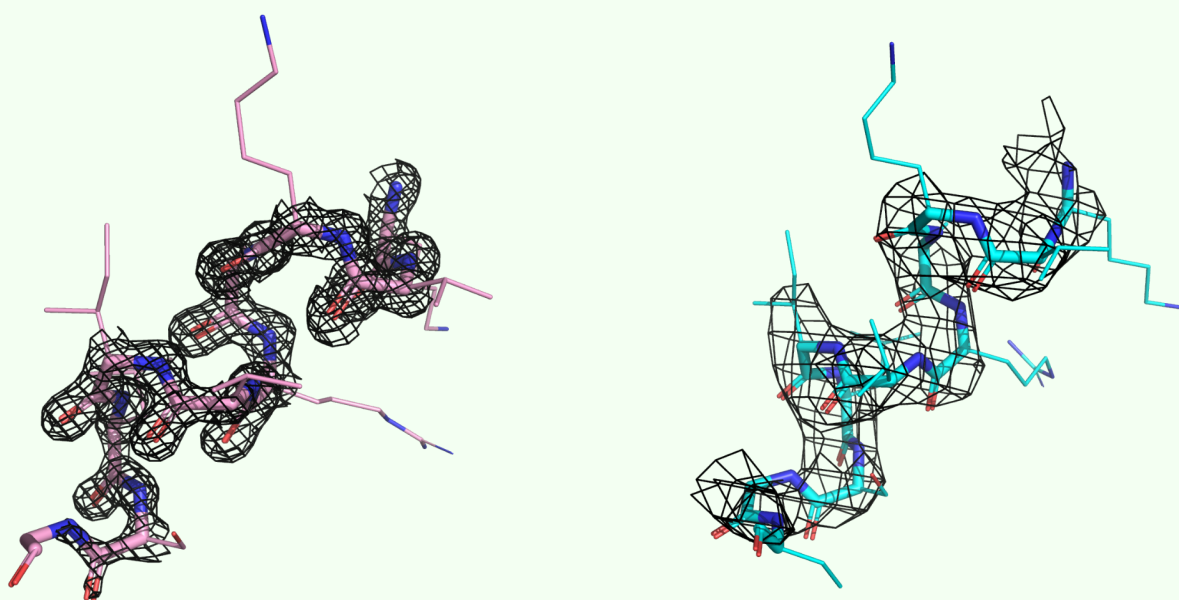


Рисунок 2. Распределение электронной плотности альфа-спирали 221-231 для структур **6KAX** и **6L36**.

Задания 2, 3

PDB ID: [2HVC](#)

[Ссылка на сессию PyMOL](#) [Ссылка на сессию PyMOL](#)

В данном задании была построена серия mesh'ей для электронной плотности остова структуры лиганд-связывающего домена андрогенового рецептора человека 2HVC с разными уровнями подрезки (*Рисунок 3*).

Видно, что при увеличении подрезки первой пропадает электронная плотность на концах белка и в целом на участках, расположенных снаружи белковой молекулы. Вероятно, это происходит из-за их большей подвижности по сравнению с функционально критически важными внутренними частями, что затрудняет детекцию их электронной плотности методом РСА.

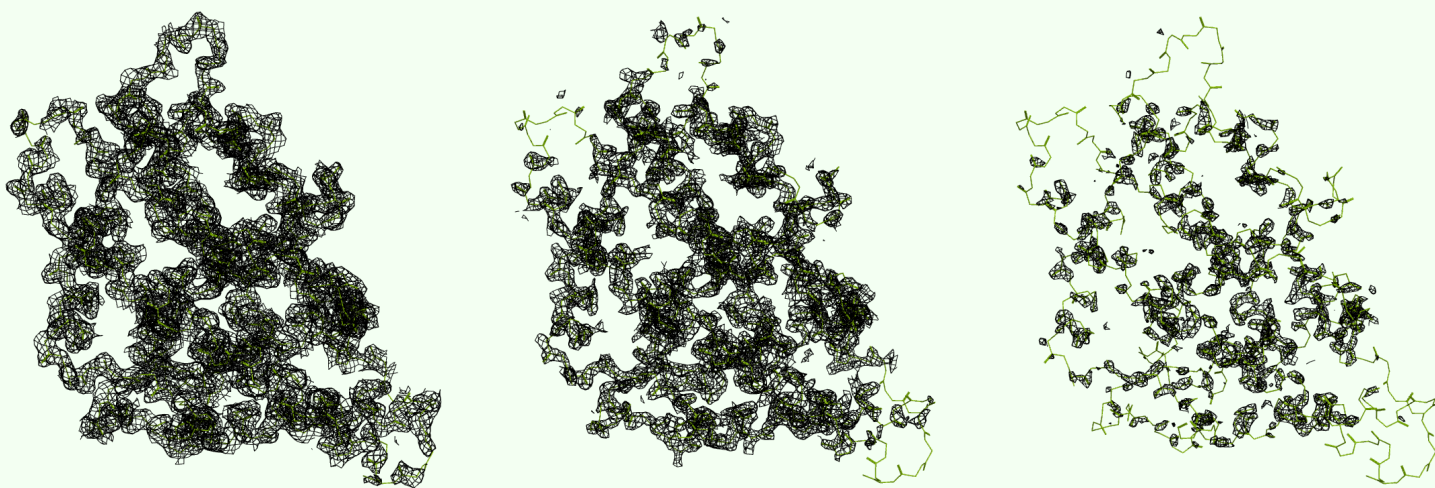


Рисунок 3. Визуализация электронной плотности структуры 2HVC на уровнях подрезки 1, 2 и 3.

Такая же процедура была произведена для лиганда, входящего в состав рассматриваемой структуры – вещество под названием LGD-2226, являющееся мощным селективным модулятором андрогеновых рецепторов. На *Рисунке 4* наблюдается аналогичная тенденция снижения покрытия атомов электронной плотностью с увеличением подрезки. Хорошо видно, что до последнего покрытие сохраняется в области высоко электроотрицательных атомов кислорода и фтора, а также в области пи-системы. Именно здесь сосредоточена наибольшая электронная плотность.

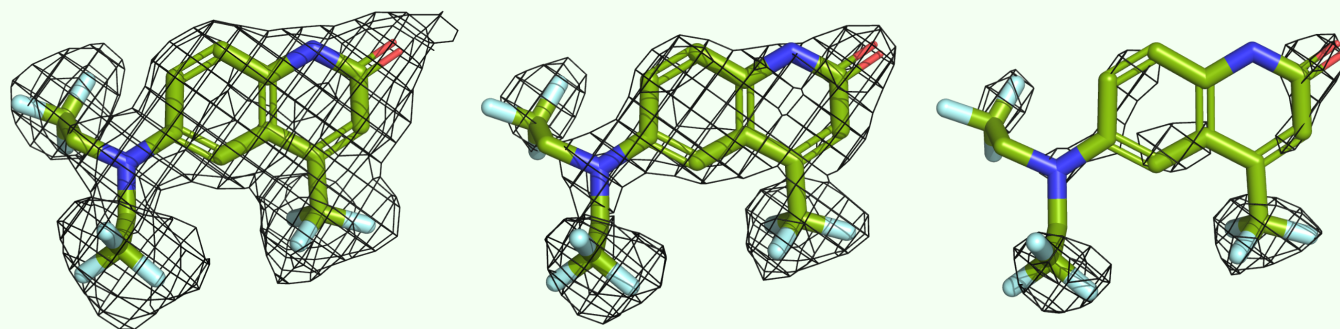


Рисунок 4. Визуализация электронной плотности LGD-2226 на уровнях подрезки 1, 2 и 3. Голубым показаны атомы фтора.

Источники

- (1) Peeters, A.; Baes, M. Role of PPAR α in Hepatic Carbohydrate Metabolism. PPAR Res. 2010, 2010, 572405. <https://doi.org/10.1155/2010/572405>.
- (2) Kersten, S. Integrated Physiology and Systems Biology of PPAR α . Mol. Metab. 2014, 3 (4), 354–371. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.02.002>.