

A. Cilvēka minerāl korticoīd receptors (**MR-NR3C2**) AS4 aldosterone.pdb [Uzdevums](#):

pētījums ar ChemScape MDL  RasMol ;MAGE  Firefox 3.5.5. adresē:  
htdocsLocal <http://aris.gusc.lv/ChemFiles/BilipidCholine/Membrane/MineraloCorticoidReceptor/NR-A-G-P-R2AA2.htm>

B. RSU Āra Kakša 2023 pētījumu par olbaltumvielu **MR** [risinājums](#) .

1) 2AA2.pdb, 2005 The Journal of Biological Chemistry, Departments of Gene Expression and Protein Biochemistry

2) 4FNE.pdb; [PLoS Genet.](#) 2012;8(11)

3. Kura **steroīda** molekula ir potenciāls minerālu kortikoīda receptora **MR** aktivators?.....

1. ....

4. Četri ierosinātajī zināmi **MR** 1.vājš, 2.anti-hipertensijas, 3.saistīšanas selektivitāte stiprāka par4?

**MR** 1.vājš.....2. anti-hipertensijas.....

3. saistīšanas selektivitāte .....stiprāka par 4. ....

5. Kuras četras fizioloģiskas funkcijas cilvēka ķermenī **HOMEOSTĀZES regulēšanā**?

1. **HOMEOSTĀZĒ** fizioloģisks ..... un .....**regulators**

2. primāri ķermeņa **HOMEOSTĀZĒ**. **regulē** ..... un .....līmeni

3. ietekmē ..... **zarnu** un ..... **distālos** .....**vadus (nefronus)**

4. . visnozīmīgākā ir ietekme uz ..... **spiedienu**

6. Ievietot **aldosterona** AS4

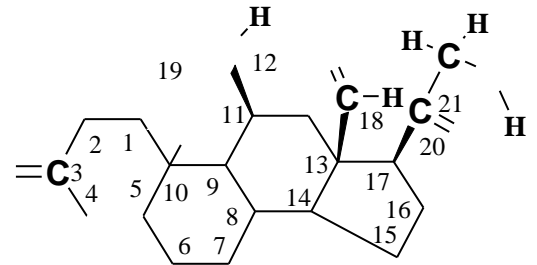
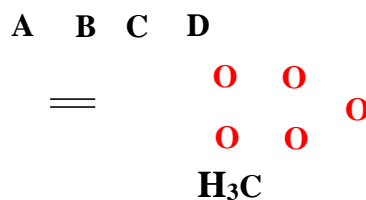
struktūrā ciklu simbolus:

stabilizējošo dubultsaiti

no C4 uz C5 >C=C<

piecus skābekļa atomus un

metil grupu pie C10!



7. Kuras trīs super saimes (super families) ietver **oksosteroīdu nukleāros receptorus** NR?

1. .... receptors .....

2. .... receptors .....

3. .... receptors .....

8. Kādus trīs galvenos funkcionālos **Domēnus** satur nukleārie receptoru kompleksi?

1. **N-termināla** domēns ..... variabls receptora **aktīvējošs domēns** ... DNS saistošs;

2. **DNS saistošais (Binding) domēns** .....ir receptora **centrālā** daļa

3. **C-termināla** signāla molekulas – **liganda saistošais (Binding) domēns** ..... spirāles

9. Spirāles un beta struktūra pilnīgi ieskauj **aldosteronu** saturošo kabatu? .....

H...,H...,H...,H...,H...,H...&H...un ..... **β-virknes** pa pāriem

10. Kura no trīs aminoskābēm sānu virknē ūdenraža saite –O–H...O=C< ar AS4 karbonila grupu un divu citu aminoskābju starp molekulārām ūdenraža peptīdu **mugurkaula** karbonilos?

Thr....-O-H... O=C.AS4.22C-O-H...O=C<Phe.... un AS4.-O-H...O=C<Cys....

.....**β-virknes**,..... **β-plāksnītes**, ..... **Alfa-spirāles**

12. Cik **alfa spirāles** satur polipeptīda molekula **LBD 2AA2.pdb**? .....**Alfa-spirāles**.

13. Cik **beta struktūras: plāksnītes** un cik **beta virknes** ir **LBD** molekulā **2AA2.pdb**?

..... **β-virknes** un .....**β-plāksnītes**.

13a. **N-termināla** aminoskābe ir Leu.... un **C-termināla** aminoskābe Arg.....!

Cik aminoskābes veido **MR** polipeptīdu .... (skat 2. Lpp) un **2AA2.pdb**

**983-727+1=256+1=....?**

2AA2, [Aldosterone](#)  
 2AA7, [Deoxycorticosterone](#)  
 2AA5, [Progesterone](#)  
 2AA6, [Progesterone, mutant S810L](#)  
 2AAX, [Cortisone, mutant](#)  
 2AB2, [Spironolactone, mutant](#)  
 3VHU, [deoxycorticosterone](#), 2011J.Med.Chem. 54: 8616-8631

**13b. N-termināla** aminoskābe ir Ser..... un **C-termināla** aminoskābe Arg.....! Cik aminoskābes veido MR polipeptīdu ... (skat 2. Lpp) un **4TNT.pdb** 671-600+1=.....

```
>2AA2;4TNT|P08235|MCR_HUMAN receptor OS=Homo sapiens 984 AA
1 60
METKGYHSLPEGLDMERRWGQVSOAVERSSSLGPTERTDENNYMEIVNVSCVSGAIPNNST
61 120
QGSSKEKQELLPCLOQDNNRPGILTSDIKTELESKELSATVAESMGLYMDSVRDADYSYE
121 180 DNS
QQNQGSMSPAKIYQNVEQLVKFYKGNHRPSTLSCVNTPLRSFMSDSGSSVNGGVMRAV
181 2400 DNS
VKSPIMCHEKSPSVCSPLNMTSSVCSPAGINSVSSTTASFGSFPVHSPITQGTPLTCSFN
241 300
VENRGRSRSHSPAHASNVGSPLSSPLSSMKSSISSPPSHCSVKSPVSSPNNVTLRSSVSSP
301 360
ANINNSRCSVSSPSNTNNRSTLSSPAASTVGSICSPVNNAFSYTASGTSAGSSTLRDVVP
361 420
SPDTQEKGAEVFPFKTEEVESAI SNGVTGQLNIVQYIKPEPDGAFSSSCLGGNSKINS
421 480
SSFSVPIKQESTKHSCSGTSFKGNPTVNPFPFMDGSYFSFMDDKDYYSLSGILGPPVPGF
481 540
DGNCEGSGFPVGIKQEPDDGSYYPEASIPSSAIVGVNSGGQSFHYRIGAQGTISLSRSAR
541 600
DQSFQHLSSFPVNTLVESWKSHGDLSSRRSDGYPVLEYIPENVSSSTLRVSTGSSRP
601 660
KICLVCGDEASGCHYGVVTCGSCKVFFKRAVEGQHNYLCAGRNDCIIDKIRKNCPCACRL 4TNT.PDB
661 720
QKCLQAGMNLGARKSKKLGKLGKIHEEQPQQQQPPPPPPPPQSPEEGTTYIAPAKEPSVN DNS
721 780
TALVPQLSTISRALTSPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQV
781 840
VKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSWRSYKHTNSQFLYFAPDLVFNEEKM 2AA2.PDB
841 900 Aldosterone
HQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKSQAAFEEMRTNYI
901 960
KELRKMVTKCPNNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRESHALKVEFPAML
961 970 980 984 1020
VEIISDQLPKVESGNAKPLYFHRK
```

14. Uzrādiet atšķirības **Hidro kortizonam (HCY)** salīdzinot ar Aldosteronu?

aldehīda vietā pie C13 **O=CH-** ir metil grupa ..... un C17 C-H vietā ir C-.....

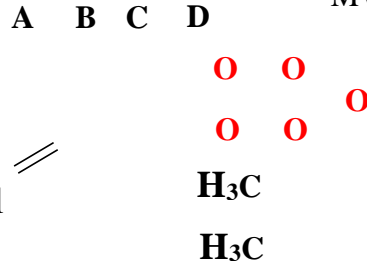
15. Ievietot **Hidro kortizona HCY** ogļūdeņraža struktūrā ciklu simbolus:

stabilizējošo dubultsaiti

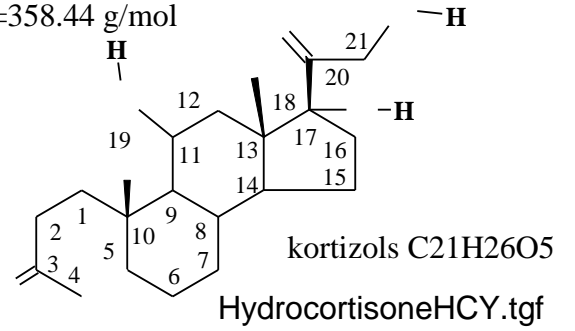
no C4 uz C5 **>C=C<**

piecus skābekļa atomus un metil

grupas pie C10, C13!



MW=358.44 g/mol



16. Kuras divas ūdens molekulas ar ūdeņraža saitēm stabilizē **Aldosterona** saistīšanu **LBD**?

**HOH**....., **HOH**.....

17. Kuras trīs aminoskābes saista **aldosterona** hidroksila grupas **-O-H** ar ūdeņraža saitēm?

Phe....., Cys....., Thr.....

18. Kuras četras aminoskābes saista **aldosterona** karbonila grupas **O=C<** ar ūdeņraža saitēm?

Arg....., Ser....., Phe....., Gln.....

19. Kuras piecpadsmit aminoskābes **aktīvē MR** ar **LBD** olbaltumvielas ar hidro-fīlu & -fobu steroīda kabatiņu **aldosterona** pareizai sasaistei **receptorā** ar **AF-2 spirāles** un **cilpu H3**?

Ser....., Asn....., Ala....., Gln....., Phe....., Ser....., Arg.....,

Met....., Leu....., Met....., Phe....., Cys....., Thr....., Phe....., Glu.....

20. Uzrādiet atšķirības **Kortizonam** salīdzinot ar Aldosteronu? aldehīda vietā **O=CH-** ir metil grupa ....., dubultās saites C1....., C20..... un C11 karbonils C.....

21. Ievietot **Kortizona**

ogļūdeņraža virknes

ciklu simbolus:

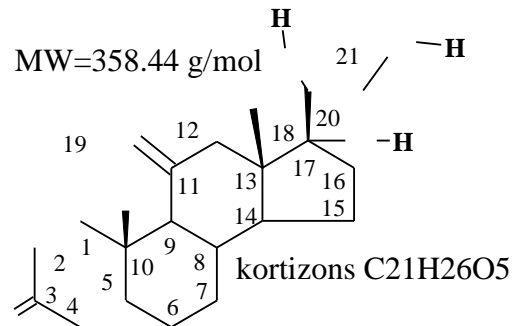
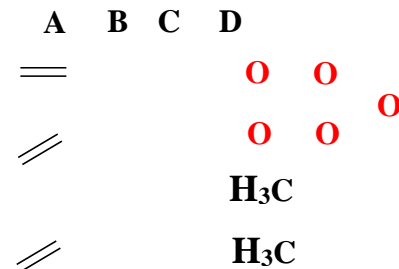
stabilizējošo dubultsaiti

no C1=2, C4=5, C20=21

**>C=C<**

piecus skābekļa atomus un

metil grupas pie C10, C13!



20. Kuras divas aminoskābes saistās ar disulfīda saiti **LBD** olbaltumvielas struktūrā **1E3G.pdb**?

disulfīda saite Cys.....- **S - S** -Cys.....

21. Uzrādiet atšķirības **Progesteronam** salīdzinot ar Aldosteronu? aldehīda vietā C13 **O=CH-** ir metil grupa .... un pie C20 karbonil grupa >C.... nav **-OH** pie C...,C...,C... .

22. Ievietot **Progesterona STR**

ogļūdeņraža virknes

A B C D

ciklu simbolus:

O O

stabilizējošo dubultsaiti

H<sub>3</sub>C

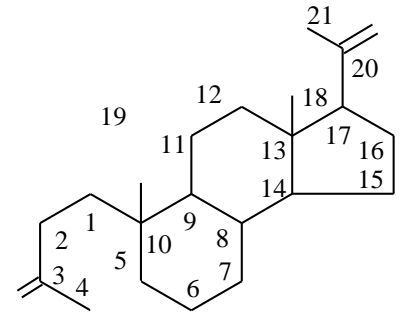
no C4=5 >C=C<

H<sub>3</sub>C

divus skābekļa atomus un metil

H<sub>3</sub>C

grupas pie C10, C13, C20!



23. Atšķirības **Dezoksikortikosteronam** no Aldosterona? aldehīda C13 **O=CH-** metil ... pie C20 karbonil grupa >C..., pie C21 hidroksi ..... nav **-OH** pie C...,C....

24. Ievietot **Dezoksikortikosterona**

DOC ogļūdeņraža

A B C D

ciklu simbolus:

O O

stabilizējošo dubultsaiti

O O O

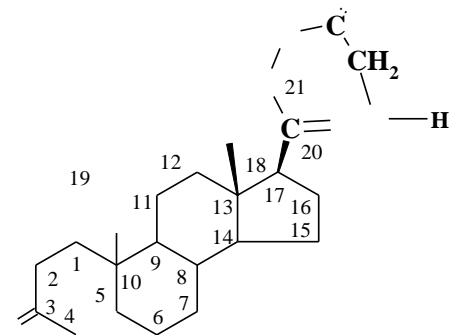
no C4=5 >C=C<

H<sub>3</sub>C

piecus skābekļa atomus un

H<sub>3</sub>C

metil grupas pie C10, C13!



25. Uzdod atšķirības **Spirolaktonam SNL** no Aldosterona? aldehīda vietā C13 **O=CH-** ir metil grupa .... karboksilāts pie C22 >..... un pie C7 ... .

26. Ievietot **Spirolactona**

SNL ogļūdeņraža virknes

A B C D

ciklu simbolus:

O O S

stabilizējošo dubultsaiti

O O

no C4=5 >C=C<

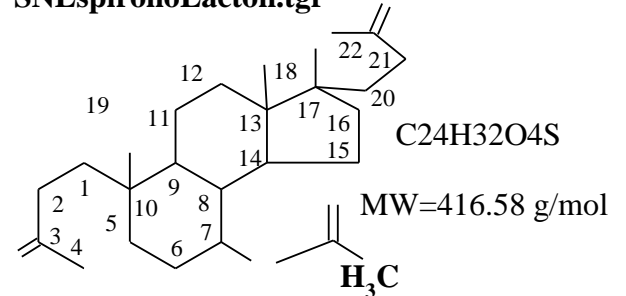
H<sub>3</sub>C

četrus skābekļa atomus sēru un

H<sub>3</sub>C

metil grupas pie C10, C13!

SNLspionoLacton.tgf



**MR** and **MR**—**Spirolactona Antagonisms** ir **anti-hypertenzīvs**, kuru vairākas dekādes lieto klīnikā. **MR** kristālu struktūras C808S/S810L ar **spironolaktonu** un **progesteronu** dod ieskatu **receptora aktivēšanā** un arī molekulārajiem pamatiem **MR** modulācijā. **MR antagonisms** ar **progesteronu** un **spironolaktonu** ir “**pasīvs**” antagonisms. Šie ligandi saistās un novērš **MR** adoptēt aktīvo konformāciju ar iztrūkstošu mijiedarbību ūdeņraža saitēm pie **Asn770** un **Thr945**. Rezultātā abas **spirāle 3** un **AF-2 spirāle** netiek piesaistītas pareizā (aktīvā) pozīcijā atļaujot piesaistīt transkripcijas **ko aktivatoru** aktivēšanas domēnu (**AD**). Leu938, Phe941, Cys942, Thr945, Phe956, Glu955

SECINĀJUMI Redzams, ka maksimāla **MR aktivācija** notiek vienīgi, kad notiek vienlaicīga **cilpas** pirms **spirāles 3** un **AF-2 spirāles** stabilizācija un stipra mijiedarbība ligandam ar **spirāli 10**. Cilpas pirms **spirāles 3** un **AF-2 spirāles** stabilizācijai nepieciešamas ūdeņraža saites ar **Asn770** un **Ser767 spirālē 3** un **Glu955 cilpā**. Ligandi kuri izveido ūdeņraža saišu tīklojumu un mijiedarbojas ar **spirāli 10** caur ūdeņraža saitēm vai **hidrofobo mijiedarbību** ar **Thr945** inducē **spirāles 3** stabilizēšanos un kustību uz AF-2, iespējot **ko aktivatora saistīšanos** un ģēnu transkripciju. Šo ligandu-izsauktos aktivēšanas sēriju soļus veic **progesterons** un **kortizons** iztrūkstot aktivitātei **MR** notikumos, domājams **ligandi** ir pārākumā virs **aldosterona** daudzos audos. **Spirolaktons** arī neizraisa aktivēšanos **MR** jo nespēj veidot ūdeņraža saišu tīklojumu un tādējādi uzvedas kā pasīvs **MR** antagonists.