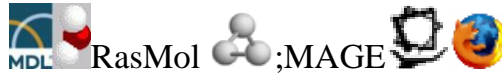


A. Minerāl korticoīd receptors (**MR-NR3C2**) AS4 aldosterone.pdb

MinerCorticoidAldosteronLatAtbilde.doc:



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 2025 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. **aldosterons**

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

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

3. saistīšanas selektivitāte **kortizolam**..... stiprāka par 4. **kortizonu**.....

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

1. **HOMEOSTĀZĒ** fizioloģisks **ūdens** un **elektrolītu**..... **regulators**

2. primāri ķermeņa **HOMEOSTĀZĒ**. **regulē** nātrija Na^+ un kālija K^+ līmeni

3. ietekmē **resno zarnu** un **niēri distālos niervadus (nefronus)**.....

4. ... visnozīmīgākā ir ietekme uz asins spiedienu

6. Ievietot **aldosterona** AS4

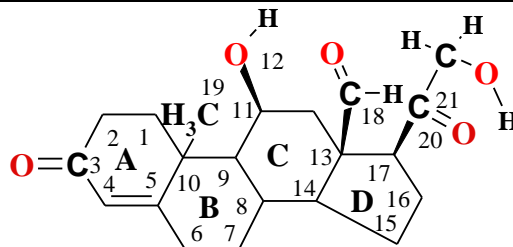
ogļūdeņražu virkni C21

struktūrformulu ar divām

karbonila $\text{O}=\text{C}<$, vienu

aldehīda $\text{O}=\text{CH}-$ un diviem

hidroksila skābekļiem $-\text{OH}$!



Oglekļa atomu cikliskās struktūras **A,B,C,D**, vienu $-\text{CH}_3$ un vienu divkāršo saiti $>\text{C}4=\text{C}5<$ grupas!

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

1. ...Androgēnu receptors (**AR**),

2. ...Glikokortikoīdu receptors (**GR**),

3. ...Progesterona receptors (**PR**).....

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

1. **N-termināla** domēns NTD..... variabls receptora **aktivējošs domēns AD**.. DNS saistošs;

2. **DNS saistošais (Binding) domēns (DBD)** **Zn** pirkstiņu (**Zn** -finger) motīvs.

3. **C-termināla** signālmolekulas – **liganda saistošais (Binding) domēns (LBD)**.

9. Cik spirāles un beta struktūru pilnīgi ieskauj **aldosteronu** saturošo kabatu? 11..... spirāles

H3,H4,H5,H6, H7,H9&H11 un 4 **β-virknes** pa pāriem

10. Kura no trīs aminoskābēm sānu virknē ūdeņraža saite $-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}<$ ar AS4 karbonila

grupu un divu citu aminoskābju starp molekulārām ūdeņraža peptīdu **mugurkaula karbonilos**?

Thr945....-**O**-**H**... **O**=**C**.AS4.22**C**-**O**-**H**... **O**=**C**<Phe941.... un AS4.-**O**-**H**... **O**=**C**<Cys942....

11. Kāda veida otrējās struktūras satur **MR** androgēna receptors **LBD 2AA2.pdb**?

4-β-virkness, divas β-plāksnītes, 11 Alfa-spirāles.....

12. Cik **alfa spirāles** satur polipeptīda molekula **LBD 2AA2.pdb**? **11 Alfa-spirāles**.....

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

4-β-virkness, divas β-plāksnītes.....

13a. **N-termināla** aminoskābe ir Leu727.... un **C-termināla** aminoskābe Arg983.....!

Cik aminoskābes veido **MR** polipeptīdu 984.... (skat 2. Lpp) un **2AA2.pdb**

983-727+1=256+1=257....?

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 Ser600..... un **C-termināla** aminoskābe Arg671.....! Cik aminoskābes veido MR polipeptīdu 984.... (skat 2. Lpp) un **4TNT.pdb** 671-600+1=72.....

```
>2AA2;4TNT|P08235|MCR_HUMAN receptor OS=Homo sapiens 984 AA
1 60
METKGYHSLPEGLDMERRWGQVSQAVERSSSLGPTERTDENNYMEIVNVSCVSGAIPNNST
61 120
QGSSKEKQELLPCLOQDNNRPGILTSDIKTELESKELSATVAESMGLYMDSVRDADYSYE
121 180 DNS
QQNQGSMSPAKIYQNVEQLVKFYKGNHRPSTLSCVNTPLRSFMSDSGSSVNGGVMRAV
181 2400 DNS
VKSPIMCHEKSPSVCSPLNMTSSVCSPAGINSVSSTTASFGSFPVHSPITQGTPLTCSPN
241 300
VENRGSRSHPAHASNVGSPLSSPLSSMKSSISSPPSHCSVKSPVSSPNNVTLRSSVSSP
301 360
ANINNSRCSVSSPSNTNNRSTLSSPAASTVGSICSPVNNAFSYTASGTSAGSSTLRDVVP
361 420
SPDTQEKGAEVPPFKTEEVESAINSGVTGQLNIVQYIKPEPDGAFSSSCLGGNSKINS
421 480
SSFSVPIKQESTKHSCSGTSFKGNPTVNPFPFMDGSYFSFMDDKDYYSLSGILGPPVPGF
481 540
DGNCEGSGFPVGIKQEPDDGSYYPEASIPSSAIVGVNSGGQSFHYRIGAQGTISLSRSAR
541 600
DQSFQHLSSFPVNTLVESWKSHGDLSSRRSDGYPVLEYIPENVSSSTLRVSTGSSRP
601 660
KICLVCGDEASGCHYGVVTCGSCKVFFKRAVEGQHNYLCAGRNDCIIDKIRRKNCPCARL 4TNT.PDB
661 720
QKCLQAGMNLGARKSKKLGKLGKIHEEQPQQQQPPPPPPPPQSPEEGTTYIAPAKEPSVN DNS
721 780
TALVPQLSTISRALTSPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQV
781 840
VKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSWRSYKHTNSQFLYFAPDLVFNEEKM 2AA2.PDB
841 900 Aldosterone
HQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEETIMKVLLLLSTIPKDGLKSQAAFEEMRTNYI
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 –**CH₃** un C17 C-H vietā ir C-**OH**.....

15. Attēlot **Hidro kortizona** MW=358.44 g/mol

Oglekļu cikliskās

HCY ogleņūdeņraža virknes

struktūras **A,B,C,D**, ar

C21 struktūrformulu divām

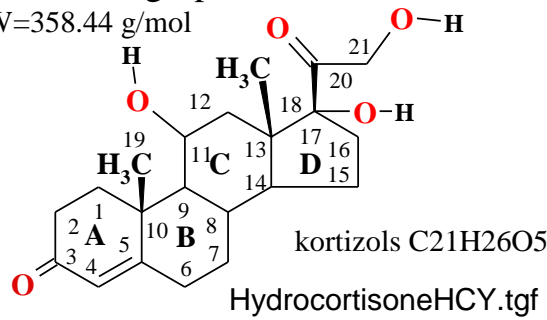
divām –**CH₃** un vienu

karbonila **O=C**< un trim

divkāršo saiti >**C₄=C₅**<

hidroksila grupām –**OH**!

grupas!



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

..... **HOH₂₆,HOH₅**

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

..... Phe941,Cys942,Thr945

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

..... Arg817,Ser810,Phe829,Gln776

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**?

Ser767.....,Asn770.....,Ala773.....,Gln776.....,Phe829.....,Ser810.....,Arg817.....,

Met852.....,Leu938.....,Met807.....,Phe941.....,Cys942.....,Thr945.....,Phe956.....,Glu955.....

20. Uzrādiet atšķirības **Kortizonam** salīdzinot ar Aldosteronu? aldehīda vietā **O=CH**– ir

metil grupa –**CH₃**,dubultās saites C1=C2....., C20=C21..... un C11 C=**O**.....

21. Attēlot **Kortizona**

ogleņūdeņraža virknes C21

Oglekļu –**C**– cikliskās

struktūrformulu divām

struktūras **A,B,C,D**, ar

karbonila **O=C**< un trīs

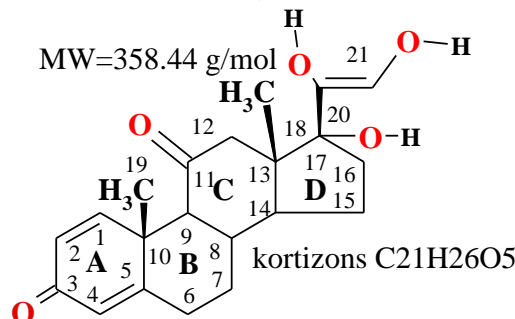
divām –**CH₃** grupām un

hidroksila grupām –**OH**!

trim divkāršām saitēm

>**C₄=C₅**< >**C₁=C₂**<

and >**C₂₀=C₂₁**<



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

disulfīda saite Cys669.....- **S - S** -Cys 844.....

21. Uzrādiet atšķirības **Progesteronam** salīdzinot ar Aldosteronu? aldehīda vietā C13 **O=CH-** metil grupa **-CH₃**..... un pie C20 karbonil grupa **>C=O**..... nav **-OH** pie C11,C17,C21.

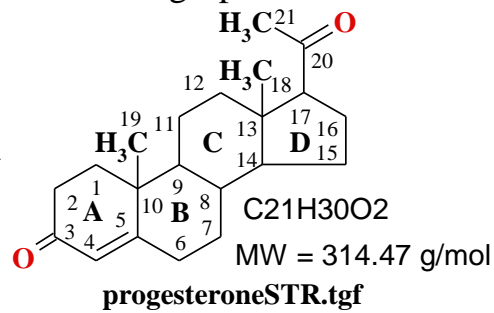
22. Attēlot **Progesterona STR**

ogļūdeņraža virknes C21

struktūrformulu divām karbonila

O=C< un neviena hidroksila

grupa **-OH!**



Oglekļu **-C-** cikliskās
struktūras **A,B,C,D**,
ar divām **-CH₃** un
divkāršo saiti **>C4=C5<**

23. Atšķirības **Dezoksikortikosteronam** no Aldosterona? aldehīda C13 **O=CH-** metil **-CH₃**... pie C20 karbonil grupa **>C=O**..., pie C21 hidroksi acetāta esteris, nav **-OH** pie C11...,C17....

24. Attēlot **Dezoksikortikosterona**

DOC ogļūdeņraža virknes C23

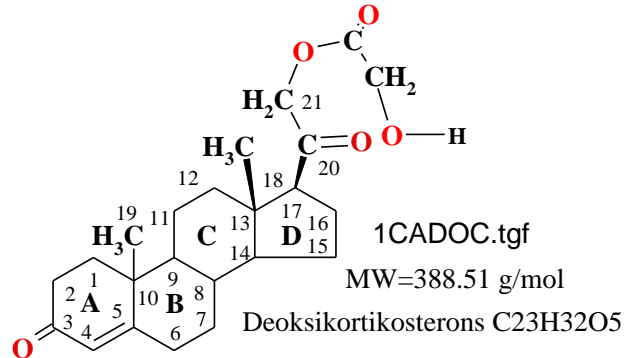
struktūrformulu divām karbonila

O=C< un nav hidroksila **-OH**

C11, C17! Oglekļu **-C-** cikliskās

struktūras **A,B,C,D**, ar divām **-CH₃**

un vienu divkāršo saiti **>C4=C5<** !



25. Uzdod atšķirības **Spirolaktonam SNL** no Aldosterona? aldehīda vietā C13 **O=CH-** ir metil grupa **-CH₃**.... karboksilāts pie C22 **>COO-**..... un pie C7 sērs **S**... .

26. Attēlot **Spirolactona SNL**

ogļūdeņraža virknes C22

struktūrformulu divām karbonila

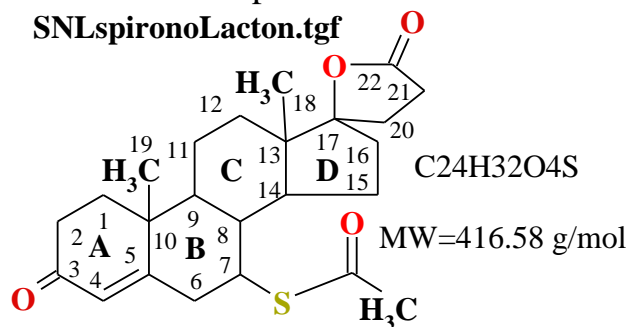
O=C un nav hidroksila **-OH**

C11, C17! Oglekļu **-C-** cikliskās

struktūras **A,B,C,D**,

ar divām **-CH₃** un vienu

divkāršo saiti **>C4=C5<** !



MR and **MR**—**Spirolactona Antagonisms** ir **anti-hypertenzīvs**, kuru vairākas dekādes lieto kliniķā. **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 (**aldosteronam**) 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**, iespējojot 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 kā bezūdeņraža saišu MR antagonists.