

**Исследование механизма активации белка CaSR и его аллостерического модулирования с помощью методов молекулярного моделирования и машинного обучения**

**Научный руководитель – Головин Андрей Викторович**

***Качкин Филипп Юрьевич***

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: ph.kachkin@gmail.com*

Кальций-чувствительный рецептор (Calcium-sensing receptor, CaSR) — мембранный белок семейства рецепторов, связанных с G-белками (G-protein coupled receptors) класса C. Он в избытке содержится в мембране клеток паращитовидных желез, которые выделяют паратиреоидный гормон, необходимый для повышения уровня кальция в крови. При сильном повышении концентрации кальция реализуется механизм отрицательной обратной связи посредством связывания кальция с CaSR, что приводит к блокированию выработки паратиреоидного гормона. Инактивирующие генетические дефекты белка CaSR приводят к различным заболеваниям, таким как гипокальциурическая гиперкальциемия, семейный изолированный гиперпаратиреоз, неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз [1].

На данный момент на рынке существует первый в классе препарат — цинакальцет — одобренный FDA пероральный активатор CaSR, аллостерически связывающийся с трансмембранным доменом белка и стабилизирующий структуру активированного комплекса [2]. При этом в литературе не имеется достаточной информации о динамике перестройки трансмембранного домена CaSR при его активации, а лишь описание структур активного и неактивного комплексов в присутствии и отсутствии аллостерических модуляторов [3]. Моделирование перестроек в трансмембранном домене, связанных с активацией рецептора позволит оценивать эффективность потенциальных «следующих в классе» препаратов. В настоящей работе мы проводим исследование динамики активации белка CaSR в присутствии и отсутствии аллостерического модулятора цинакальцета. Структуры комплексов были получены из базы данных PDB, а неразрешенные участки были достроены с помощью предсказания AlphaFold3. Для моделирования использовался пакет программ Gromacs. Мы оценили конформационную подвижность доменов в ходе длинных динамик, а также оценили механизм активации и роль отдельных остатков в ходе моделирования активации белка метадиной с использованием нейросетевых коллективных переменных, полученных с помощью библиотеки mlcolvar.

Смоделированный путь делает возможным валидацию препаратов — кандидатов на роль «следующего в классе» путем моделирования процесса активации и оценки энергетического барьера.

Работа была проделана в рамках проекта Передовой Инженерной Школы МГУ [4].

### **Источники и литература**

- 1) Leach K, Hannan FM, Josephs TM, Keller AN, Møller TC, Ward DT, Kallay E, Mason RS, Thakker RV, Riccardi D, Conigrave AD, Bräuner-Osborne H. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Calcium-Sensing Receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):558-604. doi: 10.1124/pr.119.018531. PMID: 32467152; PMCID: PMC7116503.

- 2) He X, Narushima K, Kojima M, Nagai C, Li K. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Evocalcet (KHK7580), a Novel Calcimimetic Agent: An Open-Label, Single- and Multiple-Dose, Phase I Trial in Healthy Chinese Subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2024 Feb 26;18:567-581. doi: 10.2147/DDDT.S437903. PMID: 38436038; PMCID: PMC10906727.
- 3) Ling, S., Shi, P., Liu, S. et al. Structural mechanism of cooperative activation of the human calcium-sensing receptor by Ca<sup>2+</sup> ions and L-tryptophan. *Cell Res* 31, 383–394 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00474-0>
- 4) <https://pish.msu.ru/project/sozdanie-mezhfakultetskih-studencheskih-proektnyh-komand-i-razrabotka-uluchshennyh-analogov-lekarstv/>