

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ МЕТАБОЛИТОВ И АНАЛОГОВ ТЕСТОСТЕРОНА

Самченко А.А., Кондратьев М.С., Кабанов А.В., Моренков О.С., Комаров В.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биофизики клетки Российской академии наук
Россия, 142290 Московская область, г.Пушино, ул. Институтская, 3.
Тел. +7 (4967)739404, факс: +7 (473)2208755, e-mail: sam4enkoaa@mail.ru

Антагонисты тестостерона (блокаторы андрорецептора) используются в медицине для лечения ряда заболеваний, в том числе онкологической природы. В частности, примерно 80–90% случаев рака простаты на начальной стадии являются андроген-зависимыми, поэтому терапия этого заболевания направлена на ингибирование активности андрогенного рецептора и понижение уровня андрогенов в крови. Действуя через андрорецептор, его антагонисты способны подавлять экспрессию андроген-зависимых генов и, таким образом, подавлять пролиферацию раковых клеток. Исследование этого вопроса представляется важной и актуальной задачей.

Целью данной работы был поиск и тестирование современными методами компьютерного моделирования высокоаффинных лигандов (как стероидной природы, так и миметиков) для связывания с андрогеновым рецептором. В своем исследовании мы сделали упор не на стероидный класс препаратов, а на миметики, тогда как хорошо описанные в литературе *стероиды* использовались нами для контроля получаемых новых данных. В качестве мишеней для докинга нами были выбраны: лиганд-связывающий домен андрогенового рецептора (коды pdb 1T7T и 2Q7I), кристаллизованные как с тестостероном, так и с дигидротестостероном (места посадки этих молекул на рецептор впоследствии сравнивались с сайтами связывания моделируемых нами миметиков).

Изучаемый нами набор лигандов включал в себя: тестостерон (в нескольких конформациях), дигидротестостерон, андростендиол, андростендион, альфа-экдизон, метриболон и несколько предложенных нами лигандов на основе метриболонна (с разомкнутым циклом шестичленного кольца «В» и разными заместителями).

Перед расчетами докинга в пакете Autodock VINA, для каждого из лигандов нами были выполнены серии квантово-химических расчетов (PM3), с помощью которых были выявлены наиболее термодинамически-стабильные конформации, послужившие исходными точками для гибкого докинга. Также, нами были выполнены оценки химических потенциалов и величин химической жесткости моделируемых миметиков тестостерона. Для расстановки зарядов на молекулах лиганда использовался пакет MGLTools 1.5.6.rc3.

Выявленные в ходе исследования сайты связывания тестируемых миметиков хорошо соответствуют экспериментально показанным местам посадки их на рецептор. На основе наших исследований были сделаны выводы о перспективности экспериментального тестирования некоторых из рассмотренных соединений.