

ПОИСК НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА

Щербаков К.А., Веселовский А.В.¹

Марийский государственный университет, Россия, 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина 1,
email: kirill.soff@gmail.com

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,
Россия, 11921, г. Москва, ул. Погодинская д.10 стр. 8

Рак простаты является наиболее распространенным онкологическим заболеванием мужчин в развитых странах. Рост раковых клеток стимулируется андрогеновыми гормонами, поэтому одно из основных направлений терапии рака предстательной железы основано на ингибировании синтеза андрогенов (основная мишень - цитохром P450 17A1) или их взаимодействия с андрогенным рецептором (AR).

Андрогенный рецептор относится к суперсемейству ядерных рецепторов и является типичным лиганд-зависимым фактором транскрипции. В составе рецептора выделяют три основных домена: N-концевой домен (NTD), ДНК-связывающий домен (DBD) и лиганд-связывающий домен (LBD).

Основной мишенью при разработке новых антиандрогенов является LBD. Связывание лиганда (тестостерона или дигидротестостерона) с LBD андрогенового рецептора вызывает целую цепь событий: диссоциацию комплекса AR-HSP90 (форма существования неактивного AR), димеризацию комплекса AR-лиганд, транслокацию активированного димера в ядро и его связывание с промоторным участком гена-мишени. Ингибиторы андрогенового рецептора имеют различную химическую природу, однако, часть из них является производными тестостерона и дигидротестостерона, модифицированными по C17-атому стероидного D-кольца: гидроксильная группа при C17 заменяется на какой-либо массивный заместитель. Нами в пакете Vina Autodock был проведён докинг ряда подобных соединений в лиганд-связывающий домен человеческого андрогенового рецептора. Расчёты показали, что молекулы этих веществ ложатся весьма близко к природными лигандам-агонистам: стероидные фрагменты ориентируются одинаково, сохраняются ключевые гидрофобные взаимодействия и водородные связи. Однако, по нашим предположениям, наличие массивных заместителей при C17-атоме исследуемых соединений должно приводить к их антогонистическому воздействию на андрогеновый рецептор. Предполагаемый механизм воздействия данных веществ планируется изучить в результате расчётов молекулярной динамики для комплексов, полученных в ходе докинга.