

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
17(20)E-ПРЕГНА-5,17(20)-ДИЕНА И 17(20)Z-ПРЕГНА-5,17(20)-ДИЕНА С
АНДРОГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ ЧЕЛОВЕКА**

Щербаков К.А., Веселовский А.В., Щербинин Д.С.

Федеральное 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 одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужчин в развитых странах. Рост раковых клеток стимулируется андрогенными 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 AR. Связывание лиганда (тестостерона или дигидротестостерона) с LBD андрогенового рецептора приводит к диссоциации комплекса AR-HSP90 (форма существования неактивного AR), димеризацию рецептора, транслокацию активированного димера в ядро и его связывание с промоторным участком гена-мишени. Антагонисты андрогенного рецептора по своей химической природе делятся на две группы: нестероидные и стероидные. Стероидные являются производными тестостерона или дигидротестостерона, модифицированными по C17-атому стероидного D-кольца: гидроксильная группа при C17 заменяется на какой-либо массивный заместитель.

В ИБМХ РАН был синтезирован ряд новых производных 17(20)E-прегна-5,17(20)-диена, которые по своей структуре могли быть потенциальными лигандами AR человека. Для оценки возможности данных соединений взаимодействовать с AR нами в пакете Vina Autodock был проведён докинг этих соединений в лиганд-связывающий домен человеческого андрогенного рецептора. Расчёты показали, что молекулы этих веществ располагаются в лиганд-связывающем кармане весьма близко к природными лигандами: стероидные фрагменты ориентируются одинаково, сохраняются ключевые гидрофобные взаимодействия и водородные связи. Стабильность полученных в ходе докинга комплексов была подтверждена при помощи молекулярной динамики (MD) в пакете AMBER9. При помощи метода MM-GBSA были получены значения свободных энергий связывания лигандов с LBD андрогенного рецептора, что позволило рекомендовать некоторые из потенциальных антагонистов для экспериментальной проверки.