

Квантово-химические расчеты электронной структуры биомолекул показали, что имеет место прямая взаимосвязь между образованием внутримолекулярных водородных связей и ростом электронной плотности (-) на атомах кислорода гидроксильной группы.

Продемонстрирована высокая информативность, надежность и достоверность системного спектроскопического анализа и квантово-химических расчетов биомолекул для тестирования и прогнозирования фармакологической эффективности новых гидроксилсодержащих лекарственных препаратов класса аминифенолов для практических применений в биомедицине.

Литература

1. Толсторожев Г. Б. Спектроскопические свойства фармакологически активных фенолов / Г. Б. Толсторожев [и др.] // Оптика и спектроскопия. – 2012. – Т. 112, № 5. – С. 783-790.

СИНТЕЗ И *IN SILICO* МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПРЕГНЕНОЛОНА С ЦИТОХРОМАМИ P450 CYP17A1 И CYP11A1

Фалетров Я.В.^{1,2}, Панада Я.В.², Завадская О.А.¹, Хорецкий М.С.², Фролова Н.С.¹, Рудая Е.В.^{1,2}, Шкуматов В.М.^{1,2}

¹*НИИ Физико-химических проблем БГУ, Минск, Беларусь,*
²*Химический факультет БГУ, Минск, Беларусь*

Цитохром P450 CYP17A1 является ключевым ферментом биосинтеза 17 α -гидроксистероидов и андрогенов посредством реакций 17-гидроксилирования и расщепления связи C17-C20 прегненолона, соответственно. Ингибиторы CYP17A1 (абиратерон и аналоги) зарекомендовали себя как лекарства для терапии резистентного рака предстательной железы. В других случаях нарушение стероидогенеза на данном уровне ведет к нежелательным эффектам. Цитохром P450 CYP11A1 является белком, катализирующим первую стадию стероидогенеза – превращение холестерина в прегненолон. Ингибирование CYP11A1 рассматривается в основном как побочное действие лекарств, кроме фармакотерапии некоторых типов врожденной гиперплазии надпочечников [1].

Азидо- и алкиновые производные стероидов активно используются в настоящее время для исследования процессов транспорта и превраще-

ния стероидов в связи с развитием методов «клик-химии», позволяющей селективно модифицировать данные производные флуоресцирующими группами. По описанным в литературе методикам нами получены стероиды 16 β -азидо-17 α -гидрокси-прегн-5-ен-3 β -ол-20-он (16-АГП5) [2] и 20 α / β -(пропаргиламино)-прегн-5-ен-3 β -ол-20-он (20ПАП5) [3] с выходами ~50 %. Молекулярные массы синтезированных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) и электронным ударом (EI-MS): 20ПАП5: ESI-MS: m/z 356 [M+H]⁺, IE-MS: m/z 355 (M⁺, 6 %), 340 ([M-15]⁺, 50 %), 314 (40 %); 16-АГП5: ESI-MS: m/z 389,2 [M+NH₂OH-H₂O+H]⁺, IE-MS: m/z 345 [M-N₂]⁺, 327 [M-N₂-H₂O]⁺. Эти соединения можно рассматривать как структурные аналоги прегненолона, поэтому для начальной оценки их биологических свойств было решено оценить их способность связываться в активных центрах CYP11A1 и CYP17A1 методами *in silico*. Данные о таких взаимодействиях, согласно нашим данным, в литературе не описаны.

Моделирование при помощи программ Autodock 4.2 [4] и Autodock Vina показало, что 16-АГП5 и 20 β H-изомер 20-ПАП5 способны эффективно связываться вблизи гема CYP17A1 (расчетные величины энергий связывания составили -8,9 [2] и -9,8 ккал/моль, соответственно). Геометрические параметры локализации данных стероидов подразумевает также возможность 17 α -гидроксилирования 16-АГП5 и окисления по N20 20-ПАП5 (рисунки 1 и 2, соответственно). Важно отметить, что в последнем случае возможно формирование пропаноальдегида – активного электрофила, потенциально способного ковалентно модифицировать N-атома гема или аминокислот активного центра CYP17. Более того, моделирование взаимодействия обоих изомеров 20-ПАП5 с CYP11A1 (код pdb 3MZS) показал аффинное связывание (E_{св} -(11-12) ккал/моль) в положении, стерически не позволяющем окисление N20.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности экспериментальных исследований 16-АГП5 и 20-ПАП5 в качестве субстрата и ингибитора CYP17A1.

Работа выполнена при финансовой поддержке задания ГПНИ «Химические технологии и материалы».

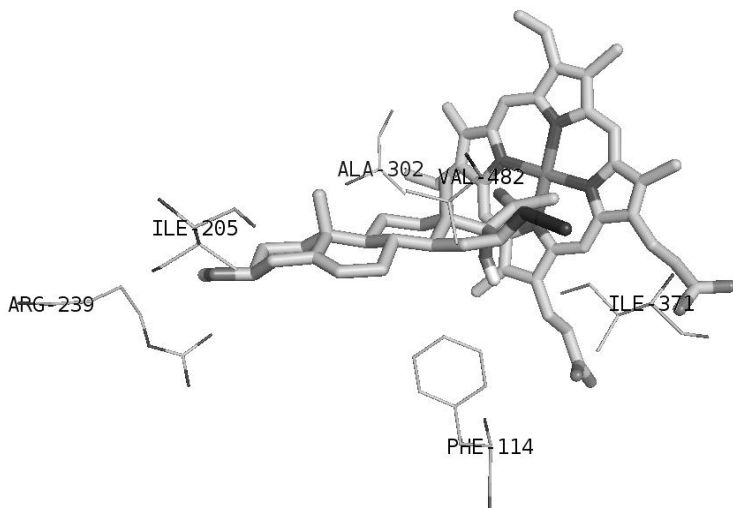


Рисунок 1. Модель локализации 16-АГП5 (показан жирными линиями) вблизи гема в активном центре CYP17 (код pdb 3RUK)

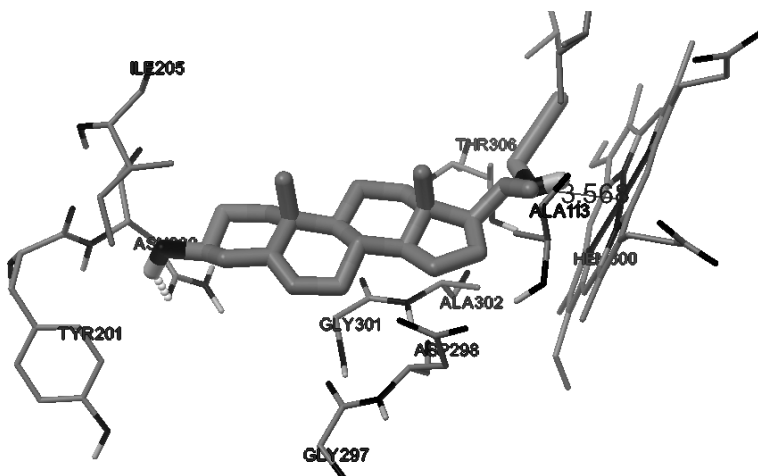


Рисунок 2. Модель локализации 20-ПАП5 (показан жирными линиями) вблизи гема в активном центре CYP17 (код pdb 3RUK)

Литература

1. Новикова, Л.А. От структуры и функции ферментов биосинтеза стероидов к новым генно-инженерным технологиям / Л.А. Новикова, Я.В. Фалетров, И.Е. Ковалева, Ш. Мауерсбергер, В.Н. Лузиков, В.М. Шкуматов // Успехи биол. химии. 2009. Т. 49. С. 159–208.
2. Panada J. U., Faletrov Y. V. Shkumatov V. M. Synthesis and in silico evaluation of 16 β -azido pregnenolone analogue as a clickable substrate for steroidconverting enzymes // SDRP J. Computat. Chem. Mol. Model. 2016. Vol.1, № 2. epub ahead to print.
3. Porta E. O. Click chemistry decoration of amino sterols as promising strategy to developed new leishmanicidal drugs // Steroids. 2014. Vol. 79. P. 28-36.
4. Faletrov Y. V., Bialevich K. I., Edimecheva I. P., Kostsin D. G., Rudaya E. V., Slobozhanina E. I., Shkumatov V. M. 22-NBD-cholesterol as a novel fluorescent substrate for cholesterol-converting oxidoreductases // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2013. Vol. 134. P. 59–66

СИНТЕЗ И *IN SILICO* ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФЛУОРЕСЦИРУЮЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПТОФАНА И ПРОЛИНА

Фалетров Я.В.^{1,2}, **Рудая Е.В.**^{1,2}, **Клыковская Д.Г.**², **Пирогова В.В.**², **Завадская О.А.**¹, **Хорецкий М.С.**², **Фролова Н.С.**¹, **Шкуматов В.М.**^{1,2}

¹*НИИ Физико-химических проблем БГУ, Минск, Беларусь,*

²*Химический факультет БГУ, Минск, Беларусь*

Аминокислоты являются эссенциальными участниками множества важных биологических процессов, биологическими предшественниками ряда биорегуляторов и структурными компонентами белков и некоторых других биомолекул. Следовательно, химически-модифицированные аминокислоты обладают потенциалом в качестве «молекулярных инструментов» для регуляции или мониторинга этих процессов. Нами были синтезированы флуоресцирующие 7-нитробензофуразан-4-ильные (NBD) производные L- α -аминокислот (АК) пролина, триптофана, аланина и глутаминовой (NBD-Pro, NBD-Trp, NBD-Ala и NBD-Glu) посредством конъюгации NBD-Cl с растворами данных АК согласно [1] с выходами 50-60 %. Структура данных соединений частично подтверждена их опти-