

*Долгопалец В.И., Варакса Т.С., Грабовец И.П., Ладыко А.С.,
Чернов Ю.Г., Шкель Т.В.*

Изучение биологической активности стероидов с гетероциклическим фрагментом в боковой цепи

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Целью работы является синтез, изучение биологической активности гетероциклических аналогов стероидных гормонов. Хорошо известно, что стероидные гормоны играют значительную роль в регуляции функций организма человека и во многих случаях недостаток или избыток определенного гормона является причиной тяжелых заболеваний и расстройств. Установлено, что ряд ферментов (17 α -стероидгидроксилаза-17,20-лиаза, ароматаза, 14 α -деметилаза и др.) контролируют ключевые стадии метаболизма экзогенных и эндогенных стероидов и их функции могут быть блокированы или изменены под действием различных химических агентов, в том числе и модифицированных химическим путем стероидных гормонов. Результатом такого взаимодействия может быть как ингибирование фермента, так и конкурентное связывание. Последнее, в ряде случаев, позволяет получить выраженный терапевтический эффект при отсутствии характерного гормонального отклика на введение стероида. Эти факторы используются для разработки лекарственных препаратов избирательного действия. Кроме того, 14 α -деметилаза является одной из приоритетных мишеней противогрибковой терапии. Возникновение устойчивости патогенных грибов к существующим противогрибковым препаратам приводит к необходимости поиска новых эффективных лекарственных веществ, обладающих высокой специфичностью в отношении действия на резистентные штаммы грибов.

На сегодняшний день существует лекарственный препарат «Абиратерон», который представляет собой селективный ингибитор цитохрома P450 C¹⁷ (CYP17) – фермента, проявляющего 17 α -гидроксилазную и C17, 20-лиазную активность. Фермент CYP17 участвует в биосинтезе андрогенов и эстрогенов в яичках, надпочечниках и предстательной железе, включая раковые клетки. Абиратерон представляет собой стероид, содержащий пиридиновый цикл при C¹⁷. В связи с этим, представляется актуальной оценка связывания структурно подобных стероидов с активным центром других клинически значимых цитохромов P450 человека и патогенных микроорганизмов. Наш интерес к такого рода соединениям обусловлен высокой биологической активностью веществ, имеющих в своей структуре как эстрановый скелет, так и остатки фармакофорных гетероароматических кислот. Настоящая ра-

бота посвящена изучению биологической активности синтезированных веществ.

В качестве объектов для изучения биологической активности нами были выбраны две монооксигеназы: CYP51 патогенного гриба *Candida glabrata* и CYP11B1 человека. Выбор объектов обусловлен необходимостью глубокого изучения данных ферментов для разработки противогрибковых препаратов и лечения заболеваний, связанных с гиперсинтезом глюкокортикоидов, а также высоким структурным подобием синтезированных соединений с субстратами данных ферментов. Кроме того, оценка связывания гомологичных соединений с ферментами позволит оценить топологию активного центра данных монооксигеназ.

В результате анализа взаимодействия 7-замещенных 19-нортестостеронов с активным центром монооксигеназ человека и патогенных грибов было показано, что с активным центром CYP11B1 человека связываются производные стероидов эстранового ряда, содержащих метильную группу при C7 и остатки гетероароматических кислот при C17 β , а именно:

7 α -метил-19-нортестостерон,

17 β -(6-хлорникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он,

17 β -(6-хлорникотиноилокси)-7 β -метилэстр-4-ен-3-он,

17 β -(6-метоксиникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он,

17 β -(2-хлорникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он,

17 β -(2-хлорникотиноилокси)-7 β -метилэстр-4-ен-3-он,

17 β -никотиноилокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он и

17 β -пиразинкарбонилокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он.

Полученные аналоги стероидных гормонов могут рассматриваться в качестве потенциальных ингибиторов грибковых инфекций. Высокоочищенные рекомбинантные ферментные препараты в настоящее время рассматриваются как эффективный инструмент, позволяющий непосредственно оценить параметры взаимодействия ингибиторов с мишенью, и широко используются в качестве тест-систем для оперативного скрининга разнообразных соединений, что зачастую позволяет заменить на первых стадиях дорогостоящий скрининг соединений с использованием клеточных культур.