

Р.В. Уляшко, А.А. Мурашко
ИЗУЧЕНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ АЛЬФА-1-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ IN SILICO

Научный руководитель: ст. преп. К.С. Прихожая

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

R.V. Uliashko, A.A. Murashko
STUDY OF ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF ALPHA-1-ADRENOBLOCKERS ON A COMPUTER MODEL IN SILICO

Tutor: senior lecturer K.S. Prikhodzaya

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлены результаты взаимодействия на компьютерной модели альфа-1-адреноблокаторов (тамсулозин, альфузозин, доксазозин, теразозин), а также противоопухолевых препаратов с факторами роста (VEGFR, EGFR, BDNF, TGFB-1, FGF, IGF-1), влияющими на доброкачественную гиперплазию предстательной железы. Была проанализирована величина энергии связи каждого полученного соединения и на основании сравнения их с эталонным значением этого показателя, предположена антипролиферативная активность доксазозина.

Ключевые слова: молекулярный докинг, факторы роста, энергия связи, доксазозин.

Resume. The article presents the results of interaction on a computer model of some alpha-1-adrenoblockers (tamsulosin, alfuzosin, doxazosin, terazosin), as well as antitumor drugs with growth factors (VEGFR, EGFR, BDNF, TGFB-1, FGF, IGF-1) affecting benign prostatic hyperplasia. The value of the binding energy of each obtained compound was analyzed and, based on their comparison with the reference value of this indicator, the antiproliferative activity of doxazosin was assumed.

Keywords: molecular docking, growth factors, binding energy, doxazosin.

Актуальность. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – одно из наиболее распространенных заболеваний среди мужчин пожилого возраста. По имеющимся на сегодняшний день эпидемиологическим данным распространенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы в большинстве стран достигает 20%-40% у 50-летних мужчин, 50% у 60 летних, 57% у 70 летних, 80%-90% у 80-летних. [1] Последние исследования влияния антагонистов $\alpha 1$ -адренорецепторов на апоптоз как андрогензависимых, так и андрогеннезависимых клеток рака простаты выявили, что апоптоз клеток не связан с блокадой $\alpha 1$ -адренорецепторов и специфичен для антагонистов на основе хиназолина (например, доксазозина и теразозина), в отличие от производных сульфонида (например, тамсулозина). Доксазозин является наиболее широко исследованным антагонистом $\alpha 1$ -адренорецепторов с вероятностной антипролиферативной активностью. [4]

Цель: изучить антипролиферативную активность $\alpha 1$ -адреноблокаторов методом компьютерного моделирования (*in silico*).

Материалы и методы. Молекулярный докинг (AutoDock Vina) для моделирования взаимодействия $\alpha 1$ -адреноблокаторов (альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) с ключевыми мишенями - факторами роста (VEGFR, EGFR,

BDNF, TGFB-1, FGF, IGF-1) с расчет энергии активации (ΔG , ккал/моль) и анализом конформационной стабильности комплексов.

Результаты и их обсуждение. Ведущее значение в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы принадлежит таким факторам роста как фактор роста эндотелия сосудов (VEGFR), эпидермальный фактор роста (EGFR), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB-1), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1). [2]

Данные молекулы синтезируются как клетками предстательной железы, так и опухолевыми и действуют паракринно, связываясь с рецепторами на поверхности клеток, вызывая подавление апоптоза и стимуляцию пролиферации (рис. 1).

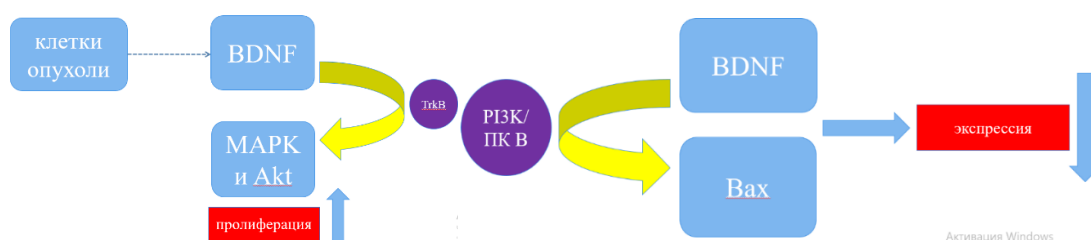


Рис. 1 – Схема влияния BDNF на гиперплазию предстательной железы

Подавление роста простаты происходит через альфа-1-адренорецептор-независимый механизм путем активации латентного апоптотического механизма эффекторной (Smad) активации факторов роста [3].

Значения энергии связи, представленные в таблице 1, сопоставимы с расчетным значением ΔG : при $\Delta G < -6$ ккал/моль можно говорить об устойчивости полученного соединения. Такие значения продемонстрировали сорафениб, доксазозин и теразозин, причем последние 2 взаимодействовали с фактором дважды и в разных активных центрах (табл.1).

Табл. 1. Энергия связи в соединениях, образованных в результате взаимодействия BDBF и некоторых препаратов

фактор	препарат	ΔG , ккал/моль
Нейротрофический фактор головного мозга (BDBF)	сорафениб	-7,5
	доксазозин	-7,1
	доксазозин	-7,1
	теразозин	-6,4
	теразозин	-6,3

Локализация взаимодействия сорафениба и доксазозина пересекается и представлена на рисунке 2. Нами были проанализированы аминокислотные последовательности нейротрофического фактора головного мозга и было установлено, что определенные атомы последовательности аминокислот обеспечивают взаимодействие как с молекулой доксазозина, так и с молекулой сорафениба. На рисунках 3 и 4 изображены взаимодействия нейротрофического фактора головного мозга с данными лекарственными средствами по отдельности. На

рисунке 5 изображено взаимодействие этого фактора и теразолина в другом активном центре.



Рис. 2 – Молекула BDBF связанная с молекулами сорафениба и доксазозина

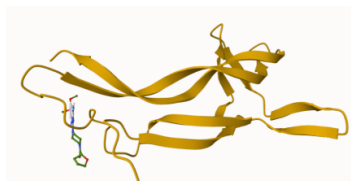


Рис. 3 – Молекула BDBF связанная с молекулой сорафениба

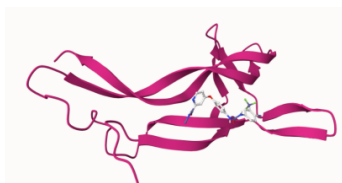


Рис. 4 – Молекула BDBF связанная с молекулой доксазозина



Рис. 5 – Молекула BDBF связанная с молекулами теразолина

Значения энергии связи в соединениях, образовавшихся при взаимодействии трансформирующего фактора роста бета-1 с лекарственными средствами, которые соответствуют высокой силе связывания представлены в таблице 2. Для данного фактора так же характерно наличие одинаковых аминокислот в последовательности, отвечающих за связывание разных препаратов. Сунитиниб и альфузозин не дали такого же сильного взаимодействия, но, связались в одном участке, что может указывать как на синергические, так и на антагонистические свойства лекарственных средств и требует дальнейшего изучения.

Табл. 2. Энергия связи в соединениях, образованных в результате взаимодействия TGFB-1 и некоторых препаратов

фактор	Препарат	ΔG , ккал/моль
Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB-1)	сорафениб	-7,5
	Доксазозин	-7,1
	Доксазозин	-6,8
	Теразозин	-6,3
	Теразозин	-6,3
	Сунитиниб	-5,3
	альфузозин	-4,6

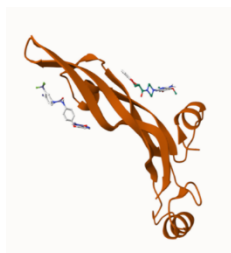


Рис. 6 – Молекула TGFβ-1 связанная с молекулами сорафениба и доксазозина



Рис. 7 – Молекула TGFβ-1 связанная с молекулой альфузозина



Рис. 8 – Молекула TGFβ-1 связанная с молекулой сунитиниба

Взаимодействие трансформирующего фактора роста бета-1 с сорафенибом и доксазозином в различных участках молекулы, но с сопоставимой энергией связи представлено на рисунке 6. На рисунках 7 и 8 представлено взаимодействие сунитиниба и альфузозина данным фактором в одной области.

Табл. 3. Энергия связи в соединениях, образованных в результате взаимодействия VEGFR и некоторых препаратов

фактор	препарат	ΔG , ккал/моль
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGFR)	сорафениб	-6,7
	доксазозин	-6,7
	доксазозин	-6,7
	теразозин	-6,2
	теразозин	-6,2

Табл. 4. Энергия связи в соединениях, образованных в результате взаимодействия EGFR и некоторых препаратов

фактор	препарат	ΔG , ккал/моль
Эпидермальный фактор роста (EGFR)	сорафениб	-6,5
	доксазозин	-6,3
	сунитиниб	-5
	тамсулозин	-4,3

Значения энергий связи соединений, которые образовались в результате взаимодействия фактора роста эндотелия сосудов и некоторых препаратов представлены в таблице 3. Они так же сопоставимы с расчетными значениями и свидетельствуют о прочности связывания.

В таблице 4 представлены значения энергии связи соединений, образовавшихся в результате взаимодействий эпидермального фактора роста и следующих ЛС. Сунитиниб и тамсулозин обладают недостаточным сродством для образования прочных комплексов, однако с представленным фактором реагируют в пределах одного активного центра.

В ходе исследования проводилось моделирование взаимодействия данных факторов роста с α_1 -адреноблокаторами (тамсулозин, альфузозин, доксазозин, terazozin) и противоопухолевыми препаратами (сунитиниб, сорафениб) как эталон. Было установлено, что доксазозин при связывании с нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) и трансформирующим фактором роста бета-1 (TGFB-1) обладал схожей энергией связи в сравнении с сунитинибом (ΔG -7.5 ккал/моль и 7.1 ккал/моль, соответственно). Другие α_1 -адреноблокаторы демонстрировали также выраженное связывание (ΔG от -6.3 до -7 ккал/моль).

Выводы. В ходе исследования было установлено, что α_1 -адреноблокатор, доксазозин, обладает антипролиферативной активностью (AutoDock Vina; ΔG -7.1 ккал/моль). Полученные данные позволяют предположить **потенциальное действие доксазозина** на BDNF-зависимые пути пролиферации. Для подтверждения эффекта требуются дальнейшее *in vitro*- и *in vivo*-исследования на моделях доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака простаты.

Литература

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Этиология. Патогенез. Диагностика. Современные методы лечения. [Электронный ресурс] / elearnig.volgmed.ru– Электрон. дан.– Режим доступа: https://elearning.volgmed.ru/pluginfile.php/585994/mod_resource/content/0/лекция%20№3%20дгпж.pdf (дата обращения: 21.02.2025).
2. Патогенетическая терапия доброкачественной гиперплазированной предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии [Электронный ресурс] / www.uroweb.ru – Электрон. дан.– Режим доступа: <https://www.uroweb.ru/article/patogeneticheskaya-terapiya-dobrokachestvennoy-giperplazirovannoy-predstatelnoy-gelezi-i-prostatcheskoy-intraepitelialn> (дата обращения: 11.03.2025).
3. Jason B. Garrison and Natasha Kyprianou. Doxazosin Induces Apoptosis of Benign and Malignant Prostate Cells via a Death Receptor–Mediated Pathway // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66 – №1. – С. 464-472. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-2039.
4. Ssu-Chia Lin, Shih-Chieh Chuehy, Che-Jen Hsiao, Tsia-Kun Li, Tzu-Hsuan Chen, Cho-Hwa Liao, Ping-Chiang Lyuz, Jih-Hwa Guh. Prazosin Displays Anticancer Activity against Human Prostate Cancers: Targeting DNA and Cell Cycle // Neoplasia. – 2007. – Vol. 9 – №10. – С. 830-839. doi:10.1593/neo.07475.