

ФАРМАКОФОРНАЯ МОДЕЛЬ НА ОСНОВЕ СТРУКТУРЫ ЛИГАНДА CYP17A1 ЧЕЛОВЕКА

М.И. Шаладонова, Я.В. Диченко, С.А. Усанов

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь
E-mail: shalmari@tut.by

Работа посвящена созданию фармакофорной, 3D-QSAR моделей на основе структуры лигандов CYP17A1 человека, селективно ингибирующих 17,20-лиазную активность. С применением библиотек Python 3.11 определены основные фармакофорные признаки, обуславливающие биологическую активность химических соединений. При помощи программы Schrodinger построена фармакофорная модель и 3D-QSAR модель для определения IC₅₀ по отношению к 17,20-лиазной активности CYP17A1.

Ключевые слова: лиганды 17,20-лиазы; фармакофор; фармакофорные признаки; 3D-QSAR.

Фермент CYP17A1 (17 α -гидроксилаза /17,20-лиаза) относится к группе цитохромов суперсемейства P450 и участвует в реакциях биосинтеза глюкокортикоидов и андрогенов. В то же время CYP17A1 человека вовлечен в патогенез такого заболевания, как рак предстательной железы (РПЖ). Единственным в мире зарегистрированным препаратом-ингибитором CYP17A1 для лечения РПЖ является абиратерона ацетат, который представляет собой стероидный ингибитор, имитирующий природный субстрат фермента. Стоит отметить, что преимущественное ингибирование 17 α -гидроксилазной активности фермента, свойственное абиратерону, приводит к дефициту глюкокортикоидов и синдрому избытка минералкортикоидов, что сопровождается значительными побочными эффектами. Чтобы исключить данные побочные эффекты, необходимо применение ингибиторов, которые будут влиять преимущественно на 17,20-лиазную активность фермента. С данной целью ведется поиск новых селективных к 17,20-лиазе стероидных и нестероидных ингибиторов CYP17A1. В настоящее время для оптимизации поиска потенциальных лигандов используют методы компьютерного моделирования, позволяющие сократить время и затраты на высокопроизводительный лабораторный скрининг. Фармакофорное моделирование является эффективным методом отбора биологически активных химических соединений на первом этапе компьютерного поиска лекарственных веществ.

Цель исследования: при помощи компьютерных методов фармакофорного анализа получить фармакофорную модель для ингибиторов 17,20-лиазной активности CYP17A1 и предложить возможность использования фармакофорной модели для скрининга новых лигандов, перспективных для изучения *in vitro* и *in vivo*. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи: проанализировать научные статьи

с экспериментальными результатами *in vitro* для выявления наиболее эффективных ингибиторов 17,20-лиазной активности, найти общие фармакофорные признаки для ингибиторов, провести фармакофорное и 3D-QSAR моделирование.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакофорное и 3D-QSAR моделирование проводили с использованием инструментария программы Schrodinger (модули Phase, LigPrep, MacroModel, Epik). Для фармакофорного моделирования использовали лиганды, изученные на рекомбинантном CYP17A1 человека *in vitro*, для которых значения IC₅₀ относительно 17,20-лиазной активности составляют от 2 до 38 нмоль. Базу данных лигандов CYP17A1 человека формировали на основании информации, представленной в научных статьях. Количество соответствующих соединений составило 23 лиганда нестероидной структуры, представляющих наиболее эффективные ингибиторы. Для выбранных соединений были получены 2D структуры из базы данных ChemSpider (<https://www.chemspider.com>), которые конвертировали в 3D структуры при помощи модуля LigPrep с параметрами силового поля OPLS-4 при pH 7,4 с использованием модуля Epik, учитывая таутомерные формы и стереоизомеры. Затем 3D структуры подвергали конформационному поиску с использованием алгоритма модуля MacroModel (силовое поле OPLS-4, метод систематического поиска с последующей минимизацией энергии полученных конформаций, константа диэлектрической проницаемости 1,0, показатель среднеквадратичного отклонения не более 1 Å). Среднее количество конформеров для каждой молекулы составило 39 (от 26 до 50 конформаций для одного соединения). С учетом стереоизомеров, таутомеров и конформеров, стабильных при pH 7,4 получено 900 структур соединений.

Для поиска фармакофорных признаков полученных соединений применяли библиотеки Python 3.11 v.2024.2.1. (pandas v.2.2.1, rdkit v. 2023.9.5, matplotlib v. 3.8.2). Количество фармакофорных признаков для активных химических соединений представлено в табл. 1.

Таблица 1

Количество фармакофорных признаков для активных соединений

Фармакофорные признаки	Количество
Акцепторы водородной связи	От 2 до 4
Доноры водородной связи	От 3 до 5
Катионные центры	1
Анионные центры	Отсутствуют
Гидрофобные группы	От 3 до 15
Ароматические циклы	3

При использовании модуля Phase программы Schrodinger проводили компьютерное моделирование для получения общей фармакофорной модели, причем применяли параметр полного соответствия фармакофору как минимум для 90% из полученных 900 соединений. Построенная общая фармакофорная модель с наилучшими скоринговыми показателями представлена на рис. 1 и включает в себя два гидрофобных участка (зеленые сферы), два ароматических цикла (оранжевые кольца) и один донор водородной связи (синяя сфера). Найденные фармакофорные признаки лигандов, используемых для построения модели, принимают непосредственное участие в связывании с активным центром фермента и обуславливают ингибирование 17,20-лиазной активности CYP17A1.

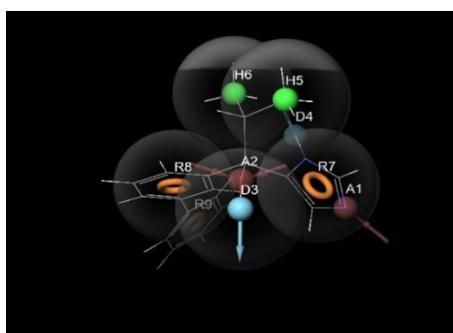


Рис. 1. Общая фармакофорная модель на основе структуры лигандов CYP17A1

С применением функционала модуля Phase строили 3D-QSAR модели при помощи метода регрессии частичных наименьших квадратов (PLS). Алгоритмические модели обучали предсказывать IC_{50} для соединений. Исходную выборку лигандов делили стохастическим методом на обучающую (80%) и тестовую (20%). Статистические параметры, позволяющие определить качество полученных моделей, представлены в табл. 2. Исходя из вычисленных параметров, наилучшей является модель 5.

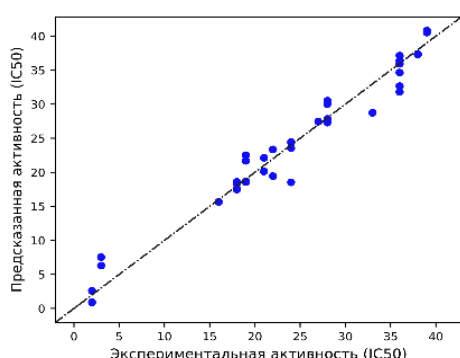
Графики линейной регрессии 3D-QSAR модели для химических соединений обучающей и тестовой выборки представлены на рис. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

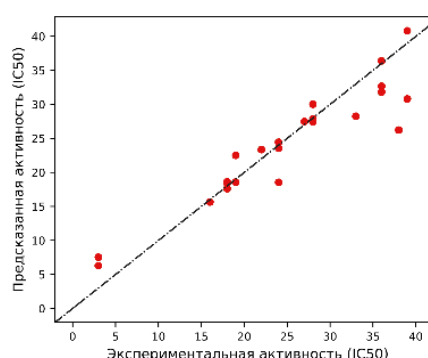
В результате фармакофорного моделирования с применением компьютерной программы Schrodinger и языка программирования Python 3.11 построена фармакофорная и 3D-QSAR модели для поиска новых ингибиторов CYP17A1, селективно ингибирующих 17,20-лиазную активность. Полученная модель может быть пригодной для использования на этапах скрининга обширных баз данных химических веществ с целью выявления новых нестероидных ингибиторов 17,20-лиазы человека.

Статистические показатели 3D-QSAR моделей

Модель	Коэффициент детерминации для обучающей выборки (R^2)	Коэффициент детерминации для тестовой выборки (Q^2)	Коэффициент корреляции Пирсона (Pearson-r)
Модель 1	0,7390	0,5029	0,7191
Модель 2	0,8448	0,6663	0,8429
Модель 3	0,9016	0,7519	0,8898
Модель 4	0,9480	0,8095	0,9292
Модель 5	0,9674	0,8298	0,9316



а



б

Рис 2. График линейной регрессии для экспериментальных и предсказанных значений IC_{50} для обучающей (а) и тестовой (б) выборок

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Диченко Я.В. Компьютерное моделирование строения и реакционной способности молекул. // Минск: Белорусская наука, 2023. С. 139.
2. Prospective computational design and in vitro bio-analytical tests of new chemical entities as potential selective CYP17A1 lyase inhibitors. / Gumede N.J., Nxumado W., Bissetty K. [et al.] // Bioorganic chemistry. 2019. Vol. 94, № 103462. P. 1-16. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103462
3. Non-steroidal CYP17A1 inhibitors: discovery and assessment. / Wróbel T.M., Jørgensen F.S., Pandey A.V. [et al.] // Journal of medicinal chemistry. 2023. Vol. 66, № 10. P. 6542–6566. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00442
4. C-(17,20)-lyase inhibitors. Part 2: design, synthesis and structure-activity relationships of (2-naphthylmethyl)-1H-imidazoles as novel C-(17,20)-lyase inhibitors. / Matsunaga N., Kaku T., Ojida A. [et al.] // Bioorg Med Chem. 2004. Vol. 12, № 16. P. 4313-4336. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.06.016
5. 17,20-Lyase inhibitors. Part 4: Design, synthesis and structure-activity relationships of naphthylmethylimidazole derivatives as novel 17,20-lyase inhibitors. / Kaku T., Matsunaga N., Ojida A. [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 19, № 5. P. 1751-1770. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.01.017