

НОВЫЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ СТЕРОИД 17-((NBD)-МЕТИЛАМИНО)-АНДРОСТ-5-ЕН-3 β -ОЛ: СИНТЕЗ И IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО СВОЙСТВ КАК МОЛЕКУЛЯРНОГО ЗОНДА ДЛЯ БЕЛКОВ

А.П.Столярчук², Я.В. Фалетров^{1,2}, В.М. Шкуматов^{1,2}

¹ Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» (НИИ ФХП БГУ), ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

² Химический факультет, Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь; e-mail: stoliarchuk.anna@outlook.com

Стероиды являются активными участниками и регуляторами различных биопроцессов, в том числе связанных с развитием различных заболеваний. Например, болезнь Альцгеймера взаимосвязана с гомеостазом и высоким уровнем холестерина в сыворотке крови. Несколько исследований показали взаимосвязь между профилем продуктов окисления холестерина и развитием болезни Паркинсона. Окисленные формы холестерина, окистеролы, могут быть использованы также в качестве маркеров для диагностики или прогноза риска развития сахарного диабета, рассеянного склероза, остеопороза, рака легких, рака молочной железы и бесплодия. Недавно установлена способность рецептора ROR γ связывать холестерин и окистеролы и возможность использовать его ингибиторы как потенциальные средства для терапии трижды негативного рака молочной железы. Для целей исследования процессов, связанных со стероидами, используют их флуоресцентные аналоги. На сегодня известен ряд белков, осуществляющих процессы транспорта, метаболизма и рецепции стеролов, среди них ядерные рецепторы ROR γ и LXR, а также митохондриальные белки STARD и CYP11A1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - синтезировать новый флуоресцирующий стерол на основе дегидроэпиандростерона путем реакций восстановительного аминирования и нуклеофильного ароматического замещения хлора в 7-нитробензоксадиазол-хлориде полученным амином.

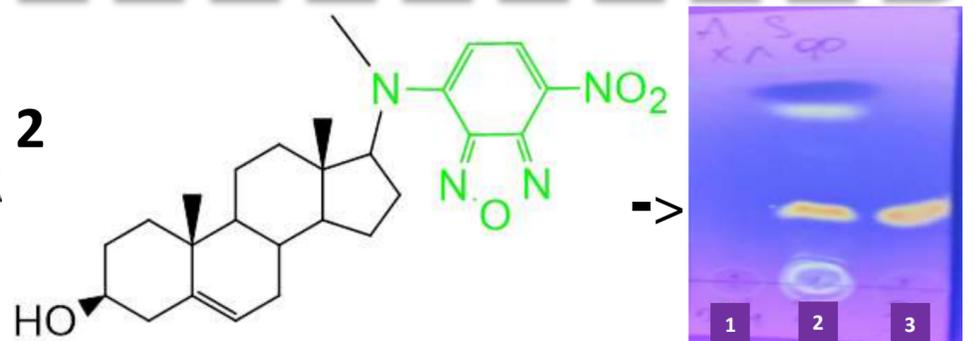
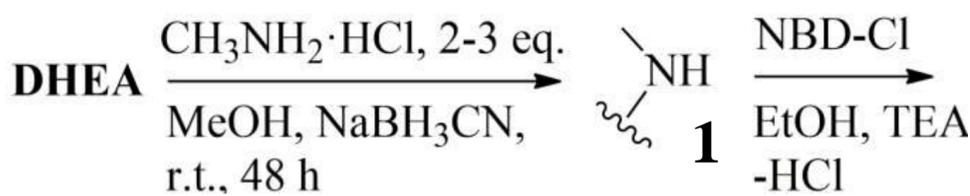


Рисунок 1. Схема синтеза DAMNBD (2) из DHEA (дегидроэпиандростерон). 1 – промежуточный аминостероид, 17-(метиламино)-андрост-5-ен-3-ол

Рисунок 2. Структурная формула DAMNBD (2, флуоресцентная группа выделена зелёным цветом) и результат ТСХ DAMNBD в CHCl_3 . Точка 1 - вещество 1 из рис. 1, 2 – синтез DAMNBD (->), 3 – очищенный DAMNBD

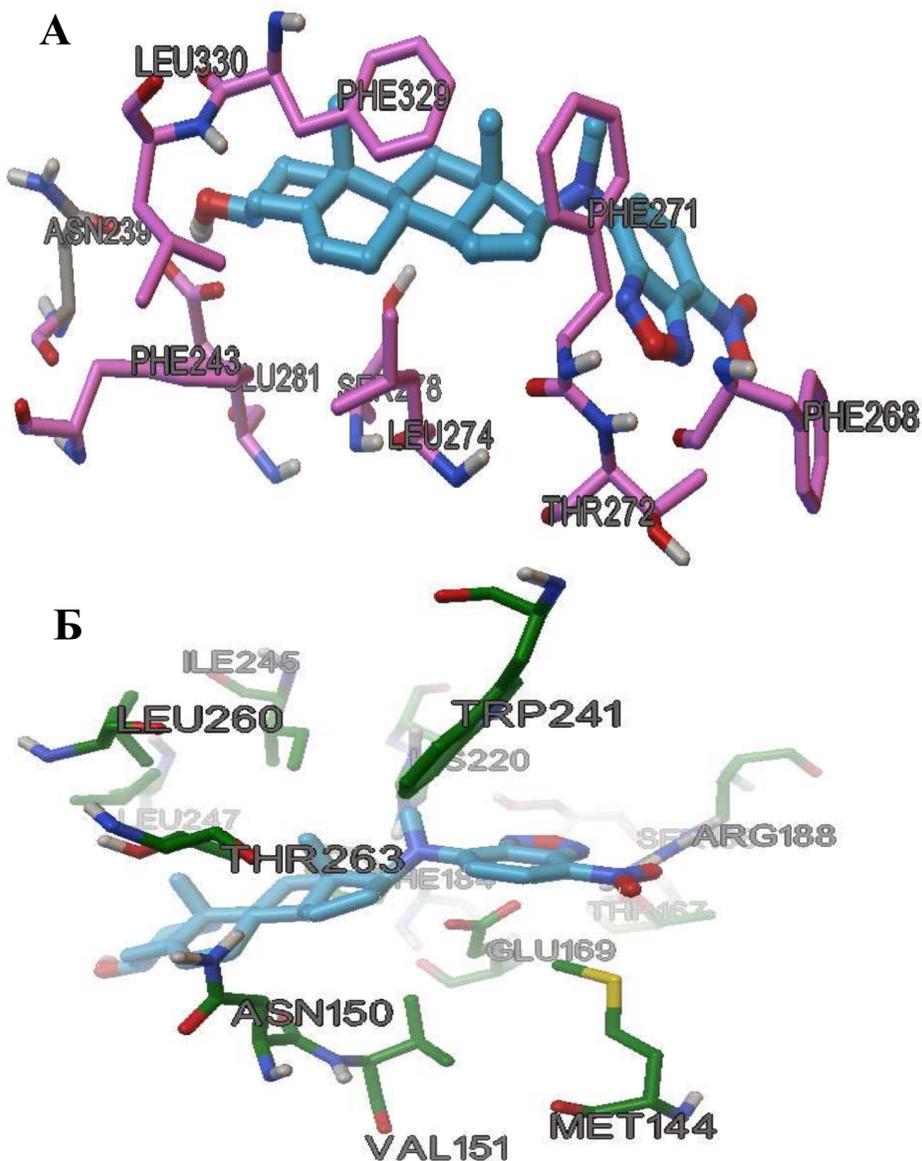


Рисунок 3. Схема взаимодействия стероида DAMNBD с белками: ядерным рецептором LXR (А) и митохондриальным белком STARD (Б)

Таблица 1. Результаты докинга (Е связывания / положение NBD).

	DAM-NBD	CHOL	20-HO-CHOL	Nat 20S-yne	22-NBD-CHOL
STARD1 (3P0L)	-11,7 / Arg182	-10,1 / Arg182	-9,5 / Ala172	-10,3 / Arg182	-12,4 / Arg182
CYP11A1 (3MZS)	-13,4 / Thr354	-12,4 / Thr354	-11,8 / Thr354	-11,4 / Thr354	-14,0 / Thr354
LXR β (1p8d)	-14,8 / Asn239	-11,8 / Asn239	-11,7 / Asn239	-11,1 / Asn239	-13,2 / Asn239
ROR γ (3L0L)	-12,6 / Gln286	-10,8 / Gln286	-11,5 / Gln286	-10,4 / Gln286	-12,2 / Gln286
LXR α (3ips)	-13,8 / Glu267	-11,7 / Glu267	-11,5 / Glu267	-10,7 / Glu267	-13,1 / Glu267

ВЫВОД: Был получен новый флуоресцентный стероид. При помощи докинга показана возможность его эффективного связывания с четырьмя стерол-связывающими белками. В целом все соединения демонстрируют аффинное связывание в активных центрах выбранных белков, как и их известные лиганды. Диапазоны связывания от -10 до -14 ккал/моль указывают на хорошее средство лигандов к белкам. Экспериментальная оценка выявленных in silico биологических взаимодействий в будущем может быть использована в качестве для исследования механизма различных физиологических и патологических процессов, связанных с белками ROR γ , LXR, STARD1 и CYP11A1, для целей разработки новых методов лечения ряда заболеваний.

Исследование поддержано ГПНИ (Беларусь) № г.р. 20210560