

ISSN 15618323 (Print)  
ISSN 2524-2431 (Online)

**ХИМИЯ**  
**CHEMISTRY**

УДК 575.112:004.4+615.011  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-2-117-128>

Поступило в редакцию 16.09.2024  
Received 16.09.2024

**М. И. Шаладонова, член-корреспондент С. А. Усанов**

*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

**ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И ADMET-АНАЛИЗ В ИДЕНТИФИКАЦИИ  
НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ 17,20-ЛИАЗЫ ЧЕЛОВЕКА (CYP17A1)**

**Аннотация.** С применением фармакофорного моделирования на основе структуры лиганда осуществлен виртуальный скрининг потенциальных ингибиторов 17,20-лиазной активности фермента CYP17A1 человека, вовлеченного в патогенез развития рака предстательной железы. При отборе соединений-лидеров оценивали их фармакокинетические параметры (ADMET) для снижения риска побочных эффектов на организм. В результате проведенных исследований идентифицировано 5 соединений, характеризующихся синтетической доступностью, приемлемыми фармакокинетическими параметрами. Согласно расчетным данным гибкого молекулярного докинга, найденные соединения имеют низкие значения свободной энергии связывания с каталитическим центром фермента, которые сопоставимы с экспериментальным значением применяемого в клинической практике ингибитора CYP17A1 – абиратерона. Установлено, что связывание идентифицированных соединений с ферментом обусловлено ван-дер-ваальсовыми, липофильными, электростатическими и межмолекулярными водородными взаимодействиями с аминокислотными остатками активного центра и  $\pi$ -стэкингом с гем-группой фермента. Полученные результаты будут использованы для разработки новых противоопухолевых препаратов с минимальными побочными эффектами для лечения рака простаты, терапевтическое действие которых основано на ингибировании 17,20-лиазной активности CYP17A1.

**Ключевые слова:** CYP17A1 человека, рак предстательной железы, 17,20-лиазная активность CYP17A1, фармакофорное моделирование, фармакофорный скрининг, фармакокинетические параметры, гибкий молекулярный докинг

**Для цитирования.** Шаладонова, М. И. Виртуальный скрининг и ADMET-анализ в идентификации новых ингибиторов 17,20-лиазы человека (CYP17A1) / М. И. Шаладонова, С. А. Усанов // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 2. – С. 117–128. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-2-117-128>

**Marina I. Shaladonova, Corresponding Member Sergei A. Usanov**

*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**VIRTUAL SCREENING AND ADMET ANALYSIS IN IDENTIFICATION  
OF NEW HUMAN 17,20-LYASE (CYP17A1) INHIBITORS**

**Abstract.** The article describes the development of a robust pharmacophore model and pharmacophore screening of potential inhibitors of the 17,20-lyase activity of the human CYP17A1 enzyme – an important target in the treatment of prostate cancer. To choose the compounds with the best pharmacokinetics parameters ADMET analysis was performed. According to the calculated data of flexible molecular docking, there were found five compounds with low free energies of binding to the catalytic center of the enzyme, which are comparable to the experimental value of the CYP17A1 inhibitor abiraterone used in clinical practice for treatment castration-resistant prostate cancer. It was established that the connection of the identified compounds with the enzyme is due to van der Waals, lipophilic, electrostatic and intermolecular hydrogen bonds with amino acid residues of the active center and  $\pi$ -stacking with the heme group of the enzyme. The results obtained will be used to develop new drugs with minor side effects for the treatment of prostate cancer due to inhibition of the 17,20-lyase activity of CYP17A1.

**Keywords:** human CYP17A1, prostate cancer, 17,20-lyase activity of CYP17A1, pharmacophore modeling, pharmacophore screening, pharmacokinetic parameters, flexible molecular docking

**For citation.** Shaladonova M. I., Usanov S. A. Virtual screening and ADMET analysis in identification of new human 17,20-lyase (CYP17A1) inhibitors. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 2, pp. 117–128 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-2-117-128>

**Введение.** CYP17A1 человека (17 $\alpha$ -гидроксилаза/17,20-лиаза, EC 1.14.14.19/EC 1.14.14.32) представляет собой фермент-монооксигеназу, относится к суперсемейству цитохромов P450 и участвует в реакциях биосинтеза стероидных гормонов в мембранах эндоплазматической сети стероидогенных органов и тканей. CYP17A1 катализирует реакцию 17 $\alpha$ -гидроксилирования прегненолона и прогестерона с образованием соответствующих 17 $\alpha$ -гидроксипроизводных, которые являются предшественниками в биосинтезе глюкокортикоидных гормонов. В свою очередь, CYP17A1 катализирует реакцию превращения 17 $\alpha$ -гидроксипрегненолона и 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона посредством 17,20-лиазной реакции в дегидроэпиандростендион и андростендион соответственно, которые являются промежуточными стероидами биосинтеза андрогенов. CYP17A1 – ключевой фермент в биосинтезе глюкокортикоидов и андрогенов, а дисфункция данного фермента сопровождается тяжелыми нарушениями в организме.

CYP17A1 вовлечен в патогенез таких заболеваний, как рак предстательной железы (РПЖ), синдром поликистозных яичников, рак молочной железы, синдром Кушинга. Избыточный уровень андрогенов способствует росту и пролиферации злокачественных клеток в предстательной железе [1; 2]. В мире РПЖ занимает 2-е место среди причин смертности от онкологических заболеваний у мужчин. В Республике Беларусь уровень заболеваемости РПЖ находится на 3-м месте после рака кожи и легкого, и составляет 46,3 случая на 100 тыс. мужчин [3]. Единственным зарегистрированным препаратом-ингибитором CYP17A1 для лечения РПЖ является абиратерона ацетат, который представляет собой стероидный ингибитор CYP17A1, имитирующий природный субстрат фермента. Однако стоит отметить, что преимущественное ингибирование 17 $\alpha$ -гидроксилазной активности, свойственное абиратерону, приводит к дефициту глюкокортикоидов, последующему увеличению адренокортикотропного гормона и синдрому избытка минералкортикоидов, что сопровождается такими побочными эффектами, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гипокалиемия, периферические отеки. В связи с этим абиратерона ацетат назначают в комбинации с преднизолоном, применение которого приводит к угнетению функции коры надпочечников. Чтобы предотвратить побочные эффекты, связанные с ингибированием 17 $\alpha$ -гидроксилазы, необходимо применение ингибиторов, селективных к 17,20-лиазной активности фермента, для этого ведется поиск новых селективных к 17,20-лиазе стероидных и нестероидных ингибиторов CYP17A1 [4]. Ряд ингибиторов нового поколения оценивают в клинических испытаниях. Селективные к 17,20-лиазной активности фермента ингибиторы стероидной структуры галетерон и нестероидной структуры (S)-севитеронел не были одобрены в ходе III фазы клинических испытаний ввиду того, что для них конечная точка общей выживаемости не достигает статистической значимости. Селективный нестероидный ингибитор (S)-ортеронел не прошел клинические испытания II фазы из-за ограниченной переносимости и незначительного клинического эффекта [2; 5].

Таким образом, в связи с отсутствием на фармацевтическом рынке мира селективных к 17,20-лиазной активности ингибиторов CYP17A1, является актуальным поиск эффективных и безопасных селективных ингибиторов 17,20-лиазы человека с приемлемыми фармакокинетическими параметрами [1; 4–6].

В настоящее время для того чтобы оптимизировать поиск потенциальных лигандов-ингибиторов, используют методы компьютерного моделирования, позволяющие сократить время и затраты на высокопроизводительный лабораторный скрининг [7; 8].

Цель данного исследования заключалась в идентификации потенциальных ингибиторов 17,20-лиазы человека, перспективных для изучения *in vitro* и *in vivo*. Для реализации поставленной цели были выполнены исследования, включающие фармакофорное моделирование на основе структуры лиганда CYP17A1 человека с выраженной 17,20-лиазной активностью; фармакофорный скрининг в базе данных ChEMBL; оценка фармакокинетических параметров (ADMET) химических структур, соответствующих фармакофорной модели; молекулярный докинг соединений-

лидеров; анализ полученных результатов и отбор соединений, перспективных для тестирования *in vitro* и *in vivo*.

**Материалы и методы исследования.** *Фармакофорное моделирование на основе структуры лигандов CYP17A1* проводили с использованием инструментария программы Schrodinger (модули Phase, LigPrep, MacroModel, Epik) с помощью лигандов, изученных на рекомбинантном CYP17A1 человека *in vitro*, для которых значения  $IC_{50}$  относительно 17,20-лиазной активности фермента 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 17,20-лиазной активности фермента [9; 10]. Для выбранных соединений были получены 2D структуры из базы данных ChemSpider (<https://www.chemspider.com>).

Исходные соединения 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 помощью 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). 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 [11–13].

Для поиска фармакофорных признаков полученных структур применяли библиотеки Python 3.11 v.2024.2.1. (pandas v.2.2.1, rdkit v.2023.9.5, matplotlib v.3.8.2).

*Фармакофорный скрининг* проводили с использованием структур из базы данных ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl>), содержащей информацию о 2D структурах (SMILES) 2,5 миллионов химических соединений. Базу данных помещали в модуль Phase для генерации 3D структур при параметрах силового поля OPLS-4 при pH 7,4. Перед скринингом осуществляли подготовку лигандов с использованием модулей Epik и MacroModel с аналогичными параметрами как при проведении фармакофорного моделирования. Дополнительно при помощи модуля Qikprop проводили исключение из базы данных соединений, не удовлетворяющих «правилу пяти» Липинского. Соединение считали активным, если для него характерно совпадение хотя бы 4 из 5 признаков фармакофорной модели.

*Оценка фармакокинетических параметров.* Для определения профиля фармакокинетических параметров применяли онлайн-ресурс ADMETlab 3.0 [14].

Для оценки свойств соединений, выявленных в результате фармакофорного скрининга, применяли параметры ADMET (A (absorption) – абсорбция, D (distribution) – распределение, M (metabolism) – метаболизм, E (excretion) – экскреция, T (toxicity) – токсичность).

При оценке абсорбции химических соединений использовали параметры: Caco-2 проницаемость, PAMPA, ингибитор Р-гликопротеина, HIA,  $F_{30\%}$ . Параметр Caco-2 проницаемости характеризует всасывание потенциального препарата в желудочно-кишечном тракте. Параметр PAMPA позволяет прогнозировать характеристики проникновения и всасывания, расчет которого основан на моделировании пассивной диффузионной абсорбции. Значение показателя ингибирования Р-гликопротеина определяет лекарственные взаимодействия. Показатель HIA используется как альтернативный параметру Caco-2 проницаемость индикатор биодоступности при пероральном приеме. Значение показателя  $F_{30\%}$  характеризует фракцию перорально назначенного вещества, которая достигла системного кровотока, т. е. его биодоступность.

Для оценки распределения потенциального лекарственного препарата применяли параметры: ингибитор белка BCRP, ингибитор белков OATP1B1/B3, показатель связывания с белками плазмы (PPB), объем распределения (VDss), показатель проникновения через гематоэнцефалический барьер (BBB). Показатель ингибирования BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы) определяет лекарственную устойчивость вещества к противоопухолевым препаратам. Ингибирование белков OATP1B1 и OATP1B3 может приводить к лекарственному взаимодействию. Показатель PPB напрямую влияет на биодоступность вещества: чем меньше значение

РРВ, тем выше биодоступность. Объем распределения является фундаментальным фармакокинетическим параметром и показывает, насколько эффективно молекула распределяется в организме. Значение показателя ВВВ необходимо, чтобы исключить побочные эффекты со стороны центральной нервной системы.

При оценке метаболизма химических соединений рассмотрены показатели влияния на изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6, обеспечивающие метаболическую трансформацию в печени. Взаимодействие с данными изоферментами может приводить к образованию токсичных метаболитов и возникновению нежелательных лекарственных взаимодействий.

Для изучения экскреции рассматриваемых веществ оценивали показатели клиренса (CL) и периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Данные показатели позволяют идентифицировать молекулы с длительным, промежуточным и коротким периодом полувыведения и определить вещества, способные вызывать кумулятивный эффект.

Изучение токсичности соединений оценивали по параметрам гематотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность (блокаторы hERG), гепатотоксичность (показатель DILI), мутагенность (показатель AMES), острая пероральная токсичность (показатель ROAT), канцерогенность. Показатели токсичности оценивали в единицах от 0 до 1, где 0 – вещество нетоксично, а 1 – высокотоксичное вещество.

**Молекулярный докинг.** Для гибкого молекулярного докинга применяли программу Schrodinger (модули Glide, LigPrep, MacroModel, Epik, Prime). В качестве рецептора использовали структуру CYP17A1 человека (идентификационный код в Банке данных белков 3RUK; <https://www.rcsb.org>). В качестве лигандов использовали 10 структур соединений с наилучшими фармакокинетическими параметрами, которые предварительно подготавливали через модули LigPrep, MacroModel, Epik. Ячейка для докинга включала активный центр фермента со следующими параметрами:  $\Delta X = 18$ ,  $\Delta Y = 45$ ,  $\Delta Z = 19$  с центром в точках :  $\Delta X = 33$ ,  $\Delta Y = -17$ ,  $\Delta Z = 37$ . Докинг осуществляли с использованием XP алгоритма модуля Glide с повышенной точностью при параметрах силового поля OPLS4, pH =  $7,4 \pm 0,5$ . Значения свободной энергии связывания лигандов с CYP17A1 человека рассчитывали при помощи модуля Prime/MM-GBSA, который позволяет определить вклад энергий различных связей (ван-дер-ваальсовых, ковалентных, водородных, липофильных и т. д.) в значение общей свободной энергии связывания.

**Результаты и их обсуждение.** Фармакофорное моделирование на основе структуры лиганда CYP17A1. При конвертировании 2D структур в 3D из исходной базы данных, содержащей 23 активных соединения, было получено 900 структур соединений с учетом стереоизомеров, таутомеров и конформеров, стабильных при pH 7,4. Среднее количество конформеров для каждой молекулы составило 39 (от 26 до 50 конформаций для одного соединения). Количество фармакофорных признаков для активных химических соединений представлено в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Количество фармакофорных признаков для активных соединений

Table 1. Number of pharmacophore features for active compounds

Фармакофорный признак Pharmacophore feature	Количество Number
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

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, используемые для построения модели, принимают непо-

средственное участие в связывании с активным центром фермента и обуславливают ингибирование 17,20-лиазной активности CYP17A1 человека.

*Фармакофорный скрининг соединений.* В результате фармакофорного скрининга из базы данных 2,5 миллионов структур ChEMBL выявлено 498 соединений, удовлетворяющих фармакофорной модели. Причем для 49 соединений наблюдается полное соответствие фармакофорной модели (совпадение 5 признаков), а для 449 соединений характерно соответствие 4 фармакофорным признакам. Из дальнейшей оценки исключено 90 структур, имеющих низкую синтетическую доступность. В итоге ADMET анализу подвергали 408 структур химических соединений.

*Оценка фармакокинетических параметров.* В ходе ADMET анализа из дальнейшего рассмотрения исключали соединения, для которых характерны неудовлетворительные показатели абсорбции (показатель Caco-2 проницаемости  $< -5,15 \log \text{ см/с}$ , низкое значение биодоступности  $F < 30 \%$ ), неудовлетворительные показатели распределения (высокое связывание с белками плазмы  $> 90 \%$ , значение показателя проникновения через гематоэнцефалический барьер  $\log \text{ BBB} \geq -1$ ) и неудовлетворительные показатели, характеризующие токсичность (блокаторы hERG – показатель более 0,5 единиц; показатель мутагенности AMES более 0,7 единиц; показатель острой пероральной токсичности для крыс более 0,5 единиц). Исходя из вышеперечисленных параметров, из 408 синтетически доступных соединений, удовлетворяющих фармакофорной модели, выбрано 10 соединений с наилучшими фармакокинетическими параметрами. Химические структуры и названия согласно систематической номенклатуре ИЮПАК для соединений-лидеров отображены на рис. 2. Фармакокинетические параметры для данных соединений представлены в табл. 2.

Оценивая фармакокинетические параметры, можно сделать вывод о том, что по абсорбции показатели полного соответствия характерны для соединений D, G и J, а для структур C, H, I отмечено по одному частично соответствующему показателю. Соединение A является ингибитором Р-гликопротеина, что говорит о предположительно высокой вероятности его межлекарственных взаимодействий. Соединения B, E, F не удовлетворяют параметрам пассивной диффузной абсорбции, оцениваемой по методу параллельного анализа проницаемости искусственных мембран, однако для данных соединений характерны положительные характеристики Caco-2, HIA и  $F_{30\%}$ , что позволяет рассмотреть их в качестве кандидатов для дальнейшего изучения.

Положительные и удовлетворительные характеристики распределения наблюдаются для соединений A, C, D, E, G, I, J. Для соединения H характерен высокий показатель проникновения через гематоэнцефалический барьер, что может обуславливать побочные эффекты со стороны центральной нервной системы; также соединение H является ингибитором белков-транспортёров OATP1B1 и OATP1B3, что может приводить к межлекарственным взаимодействиям. Соединение J ингибирует белок BCPR, что может способствовать невосприимчивости к проводимой противоопухолевой терапии, также соединение J незначительно ингибирует транспортеры OATP1B1 и OATP1B3, что может характеризовать его взаимодействия с другими веществами. Ингибирование OATP1B1 и OATP1B3 свойственно и для соединений B, C, F, G, причем для C и G – незначительное.

Показатели, характеризующие метаболизм соединений A–J, в целом удовлетворительные, однако для некоторых из соединений имеются незначительные взаимодействия с изоферментами биотрансформации. В частности, ингибирование CYP3A4 и CYP2C9 характерно для соединений A, D, G, H; ингибирование CYP1A2 и CYP2C19 – для соединения H; ингибирование CYP2D6 – для соединений A и C.

При оценке показателей токсичности можно сделать вывод о том, что все соединения, кроме H (показатель нефротоксичности превышает допустимую норму), имеют положительные или удовлетворительные характеристики, причем для соединения G все показатели положительные.

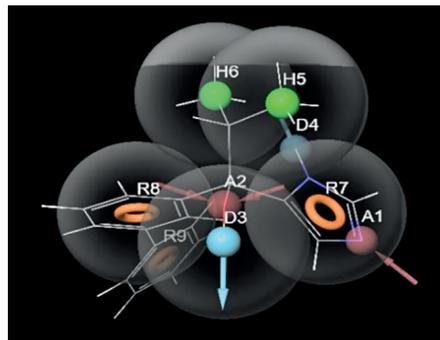


Рис. 1. Общая фармакофорная модель на основе структуры лиганда CYP17A1

Fig. 1. General pharmacophore model based on the structure of CYP17A1 ligand

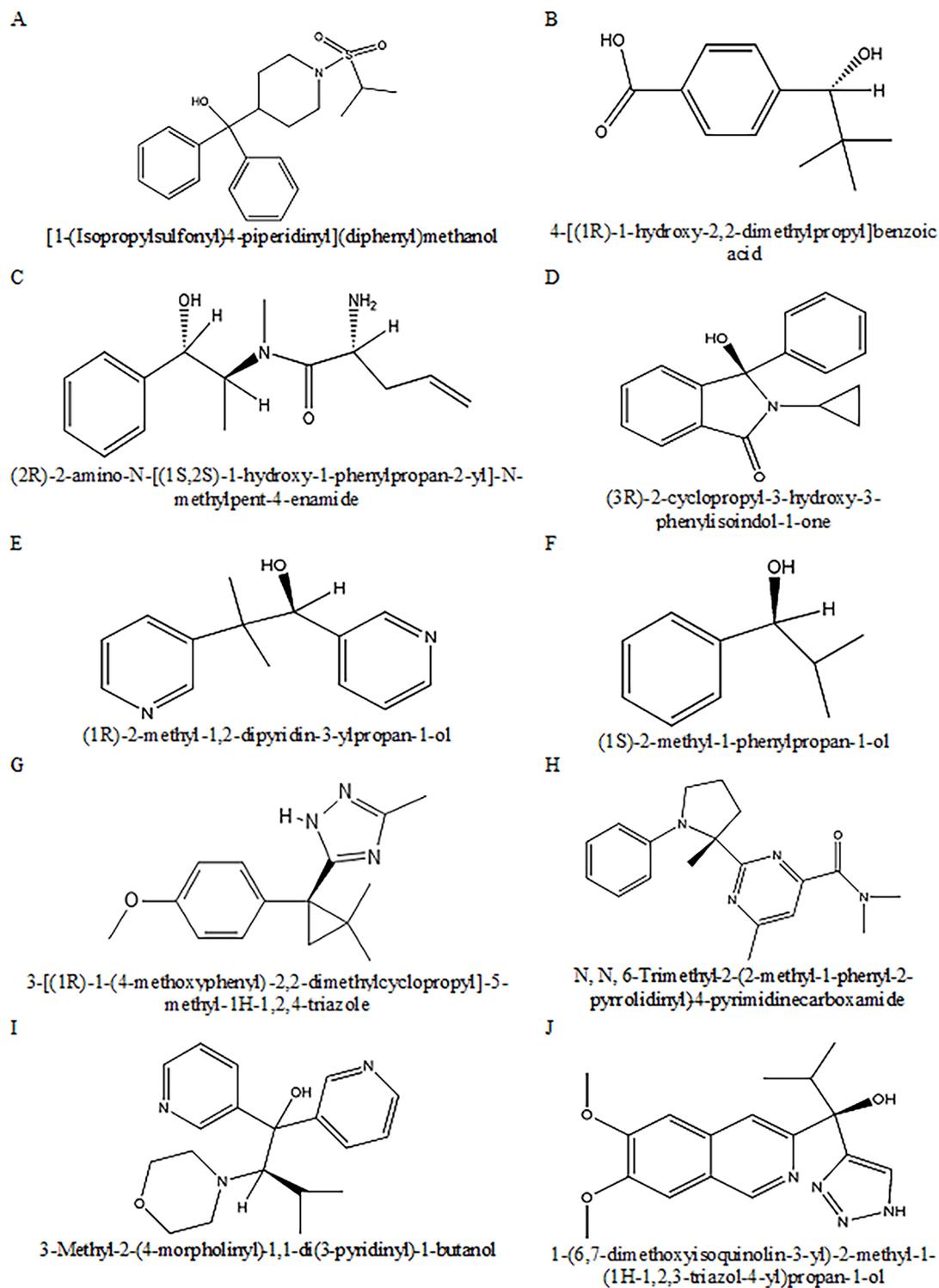


Рис. 2. Химические структуры идентифицированных соединений-лидеров с названиями согласно систематической номенклатуре ИЮПАК

Fig. 2. Chemical structures of identified lead compounds with names according to the IUPAC systematic nomenclature

Т а б л и ц а 2. Фармакокинетические параметры ADMET для соединений А–J

T a b l e 2. ADMET pharmacokinetic parameters for compounds A–J

Соединение Compound	Показатель всасывания Suction indicator						
	Проницаемость Caco-2 Permeability Caco-2	РАМРА	Ингибитор Р-гликопротеина P-glycoprotein inhibitor	НИА	F <sub>30%</sub>		
A	-4,731	Удовлетворительный	Да	Соответствует	+		
B	-4,951	Не соответствует	Нет	Соответствует	+		
C	-4,886	Удовлетворительный	Нет	Соответствует	+		
D	-4,448	Соответствует	Нет	Соответствует	+		
E	-4,63	Не соответствует	Нет	Соответствует	+		
F	-4,799	Не соответствует	Незначительно	Соответствует	+		
G	-4,615	Соответствует	Нет	Соответствует	+		
H	-4,692	Соответствует	Незначительно	Соответствует	+		
I	-4,693	Удовлетворительный	Нет	Соответствует	+		
J	-5,122	Соответствует	Нет	Соответствует	+		
Соединение Compound	Показатель распределения Distribution indicator					Показатель экскреции Excretion indicator	
	Ингибитор BCPR Inhibitor BCPR	Ингибитор белков OATP1B1/B3 Protein inhibitor OATP1B1/B3	PPB	VD <sub>ss</sub>	BBB	CL	T <sub>1/2</sub>
A	Нет	Нет	85,2 %	0,209	Нет	6,478	0,951 Короткий
B	Нет	Да	82,8 %	0,435	Нет	3,286	1,883 Средний
C	Нет	Незначительно	40,5 %	0,043	Нет	7,963	1,262 Средний
D	Нет	Нет	90,0 %	0,447	Незначительно	0,199	1,602 Средний
E	Нет	Нет	72,8 %	0,26	Нет	9,17	1,237 Средний
F	Нет	Да	79,9 %	0,351	Незначительно	11,296	1,625 Средний
G	Нет	Незначительно	87,1 %	0,178	Незначительно	9,337	0,641 Короткий
H	Нет	Да	71,7 %	0,165	Да	6,108	0,451 Короткий
I	Нет	Нет	35,2 %	0,063	Незначительно	9,24	0,925 Короткий
J	Да	Незначительно	89,4 %	0,101	Нет	8,146	1,884 Средний
Соединение Compound	Показатель метаболизма Metabolic indicator						
	Ингибитор CYP1A2 Inhibitor CYP1A2	Ингибитор CYP3A4 Inhibitor CYP3A4	Ингибитор CYP2C9 Inhibitor CYP2C9	Ингибитор CYP2C19 Inhibitor CYP2C19	Ингибитор CYP2D6 Inhibitor CYP2D6	Ингибитор CYP2B6 Inhibitor CYP2B6	
A	Нет	Да	Да	Нет	Да	Нет	
B	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
C	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	
D	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет	
E	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
F	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
G	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет	
H	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет	
I	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
J	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	

Соединение Compound	Показатель токсичности Toxicity indicator						
	Блокаторы ERG Blockers ERG	DILI	AMES	ROAT	Гематотоксичность Hematotoxicity	Канцерогенность Carcinogenicity	Нефротоксичность Nephrotoxicity
A	0,254	0,347	0,059	0,222	0,071	0,116	0,254
B	0,057	0,122	0,252	0,191	0,117	0,442	0,627
C	0,071	0,041	0,301	0,118	0,178	0,12	0,428
D	0,153	0,137	0,479	0,438	0,186	0,437	0,395
E	0,153	0,137	0,479	0,438	0,053	0,437	0,395
F	0,151	0,09	0,112	0,39	0,048	0,409	0,256
G	0,107	0,029	0,226	0,199	0,077	0,23	0,154
H	0,111	0,375	0,225	0,489	0,271	0,413	0,792
I	0,15	0,172	0,109	0,355	0,037	0,419	0,425
J	0,151	0,448	0,209	0,398	0,221	0,361	0,408

Согласно анализу фармакокинетических параметров наилучшие показатели характерны для соединений C, D, G и I (все характеристики положительные или удовлетворительные). Причем соединение I лидирует, так как у него отсутствуют взаимодействия с изоферментами биотрансформации. Также представляет интерес рассмотрение соединения E и J ввиду некоторых не критичных несоответствий по параметрам всасывания и распределения.

**Молекулярный докинг.** В табл. 3 представлены значения свободной энергии связывания с учетом вклада энергий ковалентных, водородных, липофильных, ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий, а также энергии десольватации для соединений A–J. Эффективность межмолекулярных взаимодействий, реализующихся в моделях комплексов белок–лиганд, подтверждается низкими значениями свободной энергии связывания для структур C, E, G, H, J. Значения свободной энергии связывания для вышеуказанных соединений меньше, чем значение свободной энергии связывания для абиратерона, полученное экспериментально (–12,8 ккал/моль) [15], что свидетельствует о высоком средстве данных соединений к активному центру СYP17A1.

Т а б л и ц а 3. Значения свободной энергии связывания с учетом вклада энергий ковалентных, водородных, липофильных, ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий, а также энергии десольватации для соединений A–J

T a b l e 3. The values of the free energy of binding with consideration of the contribution of the energies of covalent, hydrogen, lipophilic, van der Waals and electrostatic interactions, as well as the energy of desolvation for compounds A–J

Лиганд Ligand	$\Delta G_{\text{связ}}^{\text{связ}}, \text{ккал/моль}$ $\Delta G_{\text{bond}}, \text{kcal/mol}$	$\Delta G_{\text{ковал}}^{\text{ковал}}, \text{ккал/моль}$ $\Delta G_{\text{coval}}, \text{kcal/mol}$	$\Delta G_{\text{водородн}}^{\text{водородн}}, \text{ккал/моль}$ $\Delta G_{\text{hydrogen}}, \text{kcal/mol}$	$\Delta G_{\text{липофиль}}^{\text{липофиль}}, \text{ккал/моль}$ $\Delta G_{\text{lipophilic}}, \text{kcal/mol}$	$\Delta G_{\text{ван-дер-ваальс}}^{\text{ван-дер-ваальс}}, \text{ккал/моль}$ $\Delta G_{\text{van der Waals}}, \text{kcal/mol}$	$\Delta G_{\text{электрост}}^{\text{электрост}}, \text{ккал/моль}$ $\Delta G_{\text{electrost}}, \text{kcal/mol}$	$\Delta G_{\text{десольват}}^{\text{десольват}}, \text{ккал/моль}$ $\Delta G_{\text{desolvate}}, \text{kcal/mol}$
A	–5,6	7,84	–0,27	–29,59	–23,32	1,01	41,05
B	26,68	1,03	0	–19,79	–27,69	52,95	20,4
C	–18,67	2,5	–0,38	–23,52	–43,44	16,17	32,83
D	6,35	8,2	–0,06	–28,29	–27,44	–12,19	68,92
E	–17,58	0,42	–0,03	–23,46	–33,39	–12,24	53,95
F	8,41	3,2	0	–18,73	–26,19	–11,08	61,19
G	–15,28	1,25	0	–23,49	–31,27	–7,6	46,73
H	–16,86	3,88	0	–26,21	–48,74	–7,56	63,19
I	23,53	11,43	0	–30,08	–19,98	–15,09	79,01
J	–13,38	8,63	–0,12	–17,93	–36,38	–32,37	67,37

На рис. 3 указаны аминокислотные остатки СYP17A1, которые участвуют в межмолекулярных взаимодействиях, реализующихся в структурных комплексах лигандов C, E, G, H, J с активным центром фермента. Анализ рис. 3 показывает, что эти лиганды образуют ван-дер-ваальсовые и липофильные контакты с функционально важными остатками каталитического центра СYP17A1

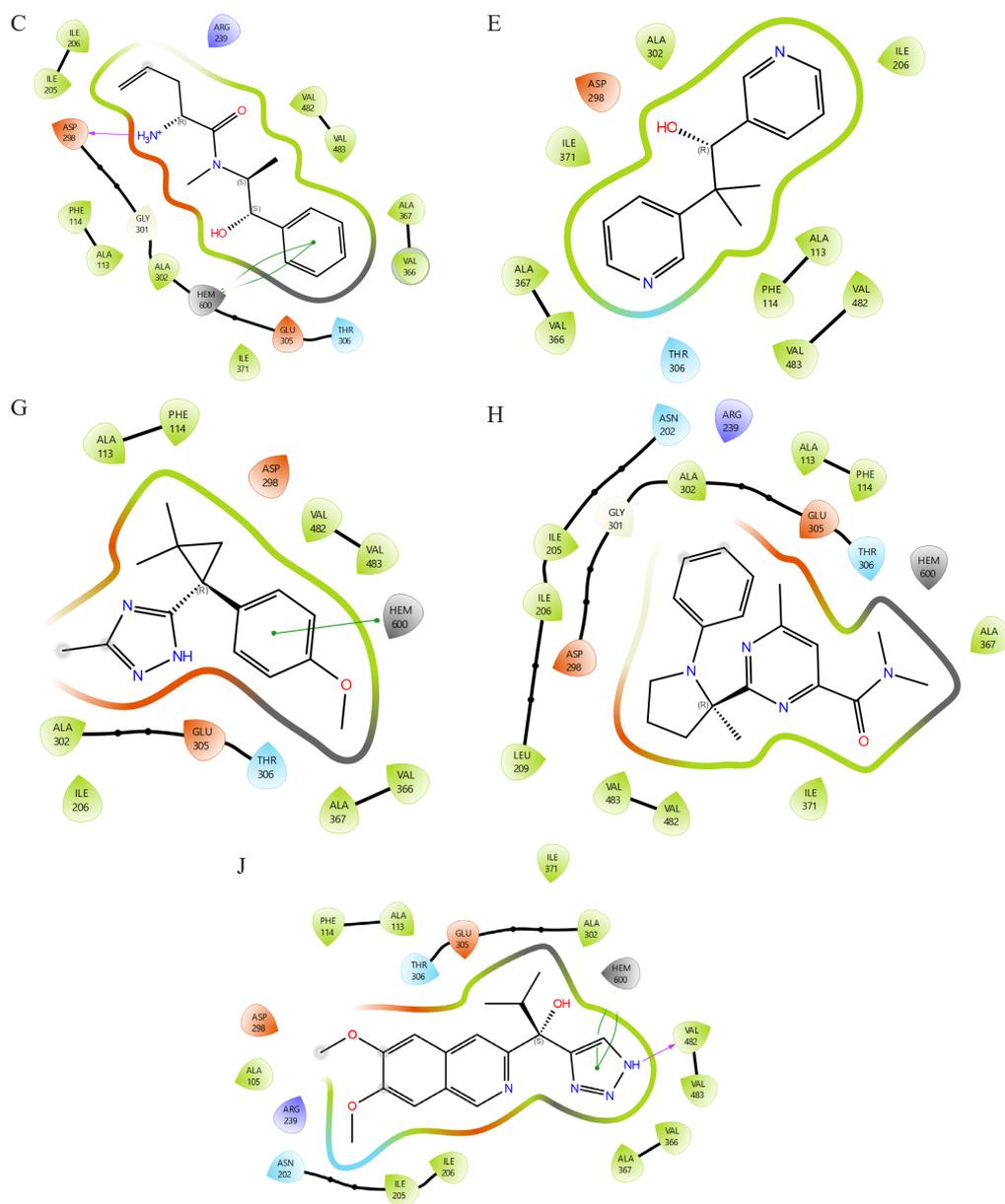


Рис. 3. Схематичное отображение соединений C, E, G, H, J, взаимодействующих с аминокислотными остатками и гем-группой активного центра CYP17A1 человека. Светло-зеленым цветом отображены гидрофобные аминокислоты, голубым цветом представлены полярные аминокислоты, образующие ван-дер-ваальсовы и липофильные контакты. Красным цветом обозначены положительно заряженные полярные аминокислотные остатки фермента, а синим цветом – отрицательно заряженные, которые обуславливают электростатические взаимодействия. Зеленой линией (линиями) представлен  $\pi$ -стэкинг с гем-группой фермента, фиолетовой стрелкой – водородная связь

Fig. 3. Schematic representation of compounds C, E, G, H, J, interacting with amino acid residues and heme-group of the active center of human CYP17A1. Light-green color shows hydrophobic amino acids, blue color represents polar amino acids that form van der Waals and lipophilic contacts. The red color indicates the positively charged polar amino acid residues of the enzyme, and the blue color indicates the negatively charged ones, which cause electrostatic interactions. Green line(s) represent(s)  $\pi$ -stacking with heme-group of enzyme, purple arrow – hydrogen bond

человека, такими как Asn-202 (соединения H, J), Val-482 (соединения C, E, H, J), Ala-367 (соединения C, E, G, H, J), Ile-371 (соединения C, E, H, J), Thr-306 (соединения C, E, G, J), Phe 114 (соединения C, E, G, H, J).

Полярные аминокислотные остатки активного центра фермента, такие как Asp-298 (соединения C, E, G, H, J), Arg-239 (соединения C, H, J), Glu-305 (соединения C, G, H, J) вносят вклад в электростатические взаимодействия между лигандом и ферментом,  $\pi$ -сопряженные системы

соединений С, G, J образуют  $\pi$ -стэкинг с гем-группой активного центра, а азот триазольного кольца соединения J участвует в образовании водородной связи с Val-482. В свою очередь, азот аминогруппы соединения С образует водородную связь с Asp-298 активного центра фермента. Химическое сродство соединений С, E, G, H с CYP17A1 обусловлено, главным образом, ван-дер-ваальсовыми и липофильными взаимодействиями, а соединения J – ван-дер-ваальсовыми и электростатическими контактами.

Подводя итоги по анализу фармакокинетических параметров и проведенному молекулярному докингу, можно сделать вывод о том, наилучшие показатели как по критериям ADMET, так и по значениям свободной энергии связывания характерны для соединений С, E, G, J.

Сравнение взаимодействия неселективного ингибитора абиратерона и потенциального селективного ингибитора 17,20-лиазы человека – соединения С, для которого характерно наименьшее значение свободной энергии связывания с CYP17A1 человека, представлено на рис. 4.

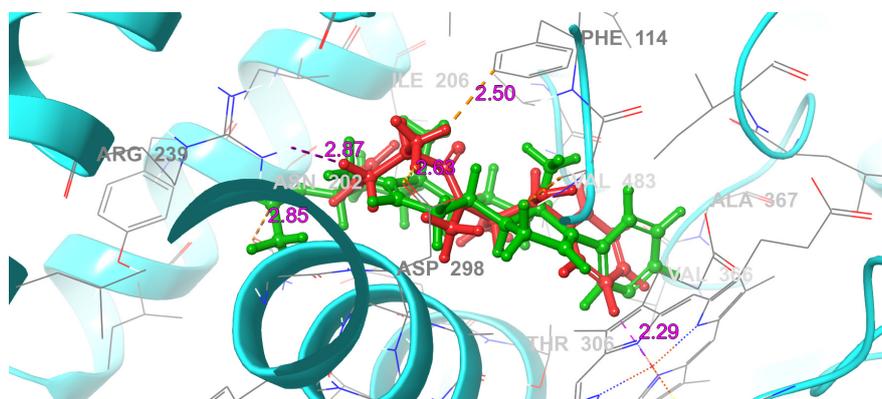


Рис. 4. Взаимодействие лигандов с CYP17A1 человека (PDB ID: 3RUK) с указанием аминокислотных остатков, принимающих участие в связывании и межатомных расстояний (Å) между атомами лиганда и фермента. Абиратерон обозначен зеленым цветом, соединение С – красным цветом

Fig. 4. Interaction of ligands with human CYP17A1 with the participation of amino acids, involved in binding and interatomic distances (Å) between the atoms of the ligand and the enzyme. Abiraterone is shown in green, compound C is shown in red

Анализ рис. 4 показывает, что для абиратерона характерны в большей степени взаимодействия с Asn-202 (2,85 Å) фермента за счет гидроксильной группы лиганда, а также с атомом железа гем-группы CYP17A1 (2,04 Å) посредством  $\pi$ -стэкинга с пиридиновым кольцом, и незначительное межмолекулярное взаимодействие с Asp-298 (3,71 Å). В свою очередь, для идентифицированного соединения С наблюдается взаимодействие его аминогруппы с Asp-298 (2,63 Å) посредством водородной связи, межмолекулярные взаимодействия с Arg-239 (2,87 Å), ван-дер-ваальсовы и липофильные взаимодействия с Phe-114 (2,50 Å), а также  $\pi$ -стэкинг с гем-группой за счет бензольного кольца соединения С (2,29 Å). Таким образом, можно предположить, что связывание с аминокислотными остатками Asp-298, Arg-239, Phe-114 обуславливает ингибирование 17,20-лиазной активности CYP17A1. Также стоит отметить, что взаимодействие с Asn-202 в большей степени влияет на ингибирование 17 $\alpha$ -гидроксилазной активности, но, с высокой вероятностью, не участвует в ингибировании 17,20-лиазной.

**Заключение.** В проведенной работе получена фармакофорная модель на основе структуры лиганда CYP17A1 человека. В ходе фармакофорного скрининга и оценки фармакокинетических параметров из 2,5 миллионов соединений выявлено 10 химических структур, которые соответствуют фармакофорной модели, обладают синтетической доступностью и приемлемыми фармакокинетическими показателями. Данные о величинах энергии связывания идентифицированных соединений с CYP17A1, полученные методом молекулярного докинга, указывают на высокое сродство соединений С, E, G, H, J к активному центру фермента. Связывание данных химических структур с CYP17A1 обусловлено ван-дер-ваальсовыми, липофильными, электростатическими и межмолекулярными водородными взаимодействиями с аминокислотными остатками

активного центра и  $\pi$ -стэкингом с гем-группой фермента. Оценена возможность влияния аминокислотных остатков Asp-298, Arg-239, Phe-114 и Asn-202 фермента CYP17A1 человека на реализацию ингибирования его 17,20-лиазной активности. В совокупности полученные данные дают основания предполагать, что соединения С, Е, G, J удовлетворяют как по фармакокинетическим параметрам, так и имеют высокую аффинность связывания с CYP17A1. Таким образом, химические соединения С, Е, G, J можно считать перспективными для тестирования *in vitro* и *in vivo*. Полученные результаты будут использованы для разработки новых противоопухолевых препаратов с минимальными побочными эффектами для лечения рака простаты, терапевтическое действие которых основано на ингибировании 17,20-лиазной активности CYP17A1.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Non-steroidal CYP17A1 Inhibitors: Discovery and Assessment / T. Wrobel, F. S. Jorgensen, A. V. Pandey [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 66, N 10. – P. 6542–6566. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00442>
2. Prospective computational design and *in vitro* bio-analytical tests of new chemical entities as potential selective CYP17A1 lyase inhibitors / N. J. Gumede, W. Nxumalo, K. Bisetty [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 94. – Art. 103462. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103462>
3. Рак предстательной железы: лечение и диагностика // Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова. – URL: <https://omr.by/lechenie-opukholej/urologicheskie-opukholi/rak-predstatelnoj-zhelezy> (дата обращения: 11.06.2024).
4. Bird, I. M. The hunt for a selective 17,20 lyase inhibitors: learning lessons from nature / I. M. Bird, D. H. Abbott // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – Vol. 163. – P. 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.04.021>
5. Promising tools in prostate cancer research: selective non-steroidal cytochrome P450 17A1 inhibitors / S. Bonomo, C. H. Hansen, E. M. Petrunak [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 29468. <https://doi.org/10.1038/srep29468>
6. Structural and functional evaluation of clinically relevant inhibitors of steroidogenic cytochrome P450 17A1 / E. M. Petrunak, S. A. Rogers, J. Aubé, E. E. Scott // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2017. – Vol. 45, N 6. – P. 635–645. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.075317>
7. Диченко, Я. В. Компьютерное моделирование строения и реакционной способности молекул / Я. В. Диченко. – Минск, 2023. – 139 с.
8. Pharmacophore modeling and its applications / R. Tyagi, A. Singh, K. Chaudhary, M. Yadav // *Bioinformatics*. – 2022. – Vol. 1. – P. 269–289. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89775-4.00009-2>
9. 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 / N. Matsunaga, T. Kaku, A. Ojida [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2004. – Vol. 12, N 16. – P. 4313–4336. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.016>
10. 17,20-Lyase inhibitors. Part 4: Design, synthesis and structure-activity relationships of naphthylmethylimidazole derivatives as novel 17,20-lyase inhibitors / T. Kaku, N. Matsunaga, A. Ojida [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 19, N 5. – P. 1751–1770. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.01.017>
11. Pharmacophore model-based virtual screening workflow for discovery of inhibitors targeting *Plasmodium falciparum* Hsp90 / O. Mafethe, T. Ntseane, T. H. Dongola [et al.] // *ACS Omega*. – 2023. – Vol. 8, N 41. – P. 38220–38232. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04494>
12. Pharmacophore modeling and 3D QSAR analysis of isothiazolidinedione derivatives as PTP1B inhibitors / G. S. Deora, P. Joshi, V. Rathore [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 22. – P. 3478–3484. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0349-7>
13. 3D-QSAR pharmacophore modeling and *in silico* screening of phospholipase A2 $\alpha$  inhibitors / S. V. Jain, M. Ghate, K. Bhadoriya [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 22. – P. 3096–3108. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0316-3>
14. ADMETlab 3.0. – URL: <https://admetlab3.scbdd.com> (date of access: 17.06.2024).
15. Slow-, tight-binding inhibition of CYP17A1 by abiraterone redefines its kinetic selectivity and dosing regimen / E. Cheong, P. C. Nair, R. W. Y. Neo [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2020. – Vol. 374, N 3. – P. 438–451. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.265868>

### References

1. Wrobel T., Jorgensen F. S., Pandey A. V., Grudzinska A., Sharma K., Yakubu J., Bjorkling F. Non-steroidal CYP17A1 inhibitors: discovery and assessment. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, vol. 66, no. 10, pp. 6542–6566. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00442>
2. Gumede N. J., Nxumalo W., Bisetty K., Gilbert L. E., Medina-Hernandez M. J., Sagrado S. Prospective computational design and *in vitro* bio-analytical tests of new chemical entities as potential selective CYP17A1 lyase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 2020, vol. 94, art. 103462. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103462>
3. Prostate cancer: treatment and diagnosis. *N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus*. URL: <https://omr.by/lechenie-opukholej/urologicheskie-opukholi/rak-predstatelnoj-zhelezy> (accessed 11 June 2024) (in Russian).
4. Bird I. M., Abbott D. H. The hunt for a selective 17,20 lyase inhibitors: learning lessons from nature. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2016, vol. 163, pp. 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.04.021>

5. Bonomo S., Hansen C. H., Petrunak E. M., Scott E. E., Styrisshave B., Jørgensen F. S., Olsen L. Promising tools in prostate cancer research: selective non-steroidal cytochrome P450 17A1 inhibitors. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, no. 1, art. 29468. <https://doi.org/10.1038/srep29468>

6. Petrunak E. M., Rogers S. A., Aubé J., Scott E. E. Structural and functional evaluation of clinically relevant inhibitors of steroidogenic cytochrome P450 17A1. *Drug Metabolism and Disposition*, 2017, vol. 45, no. 6, pp. 635–645. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.075317>

7. Dzichenka Y. V. *Computer Modeling of the Structure and Reactivity of Molecules*. Minsk, 2023. 139 p. (in Russian).

8. Tyagi R., Singh A., Chaudhary K. K., Yadav M. Pharmacophore modeling and its applications. *Bioinformatics*, 2022, vol. 1, pp. 269–289. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89775-4.00009-2>

9. Matsunaga N., Kaku T., Ojida A., Tanaka T., Hara T., Yamaoka M., Kusaka M., Tasaka A. 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. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 12, no. 16, pp. 4313–4336. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.016>

10. Kaku T., Matsunaga N., Ojida A., Tanaka T., Hara T., Yamaoka M., Kusaka M., Tasaka A. 17,20-Lyase inhibitors. Part 4: design, synthesis and structure-activity relationships of naphthylmethylimidazole derivatives as novel 17,20-lyase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 19, no. 5, pp. 1751–1770. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.01.017>

11. Mafethe O., Ntseane T., Dongola T. H., Shonhai A., Gumede N. J., Mokoena F. Pharmacophore model-based virtual screening workflow for discovery of inhibitors targeting *Plasmodium falciparum* Hsp90. *ACS Omega*, 2023, vol. 8, no. 41, pp. 38220–38232. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04494>

12. Deora G. S., Joshi P., Rathore V., Kumar K. L., Ohlyan R., Kandale A. Pharmacophore modeling and 3D QSAR analysis of isothiazolidinedione derivatives as PTP1B inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, vol. 22, pp. 3478–3484. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0349-7>

13. Jain S. V., Ghate M., Bhadoriya K. S., Bari S. B., Sugandhi G., Mandwal P. 3D-QSAR pharmacophore modeling and *in silico* screening of phospholipase A<sub>2α</sub> inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, vol. 22, pp. 3096–3108. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0316-3>

14. *ADMETlab 3.0*. Available at: <https://admetlab3.scbdd.com> (accessed 17 June 2024).

15. Cheong E. J. Y., Nair P. C., Neo R. W. Y., Tu H. T., Lin F., Chiong E., Esuvaranathan K., Fan H., Szmulewitz R. Z., Peer C. J., Figg W. D., Chai C. L. L., Miners J. O., Chan E. C. Y. Slow-, tight-binding inhibition of CYP17A1 by abiraterone redefines its kinetic selectivity and dosing regimen. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2020, vol. 374, no. 3, pp. 438–451. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.265868>

### Информация об авторах

*Шаладонова Марина Игоревна* – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [m.shaladonova@gmail.com](mailto:m.shaladonova@gmail.com).

*Усанов Сергей Александрович* – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [usanov@iboch.by](mailto:usanov@iboch.by).

### Information about the authors

*Shaladonova Marina I.* – Postgraduate Student, Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [m.shaladonova@gmail.com](mailto:m.shaladonova@gmail.com).

*Usanov Sergei A.* – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Professor. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [usanov@iboch.by](mailto:usanov@iboch.by).