

ФГБНУ «НИИ АГиР им.Д.О.Отта»
ГНИИИ военной медицины МО РФ
ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург

Методы компьютерного моделирования и прогнозирования в разработке новых аналогов прогестерона

ПЕТРОСЯН М. А., ТАБОРСКАЯ К. И., БЕЛИНСКАЯ Д. А.

Докладчик: Таборская Ксения Игоревна

Аналоги прогестерона и их использование

Применение гестагенных препаратов:

- поддержка лютеальной фазы при ЭКО;
- предотвращение эндометриальной гиперплазии в гормонозаместительной терапии;
- лечение вторичной аменореи, дисфункциональных маточных кровотечений и эндометриоза;
- онкотерапия (для лечения рака эндометрия, груди, простаты);
- гормональная контрацепция

Метод исследования биологической активности гестагенов

Тест Clauberg-McPhail – «золотой» стандарт оценки гестагенной активности

Неполовозрелым крольчихам проводят эстрогенную подготовку.

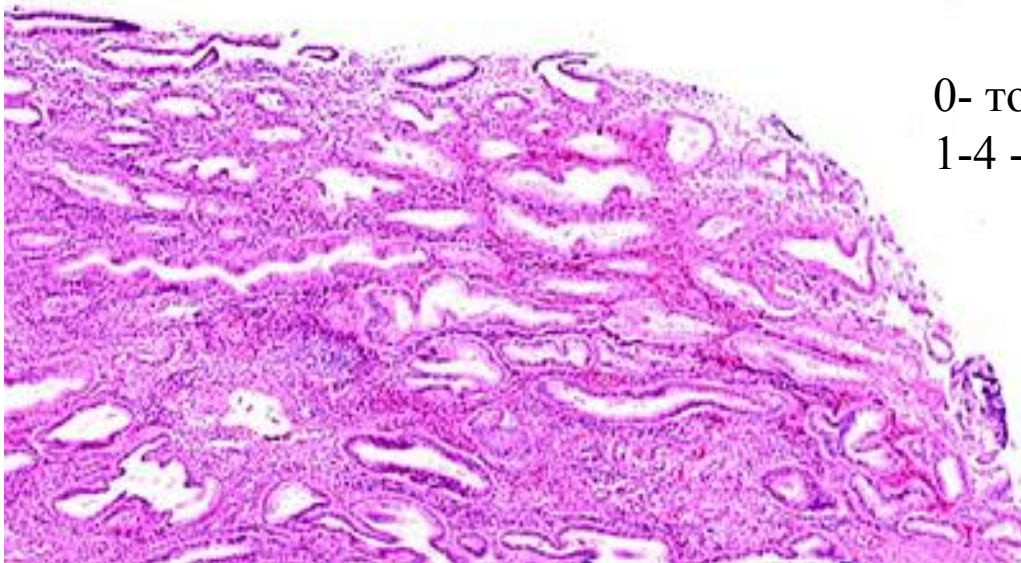
Затем подкожно/перорально вводят испытуемый гестаген.

На 14-ый день проводят гистологическое исследование.

Степень секреторной трансформации эндометрия оценивают по шкале McPhail (баллы):

0- только эстрогенная реакция

1-4 - возрастающие степени гестагенной реакции

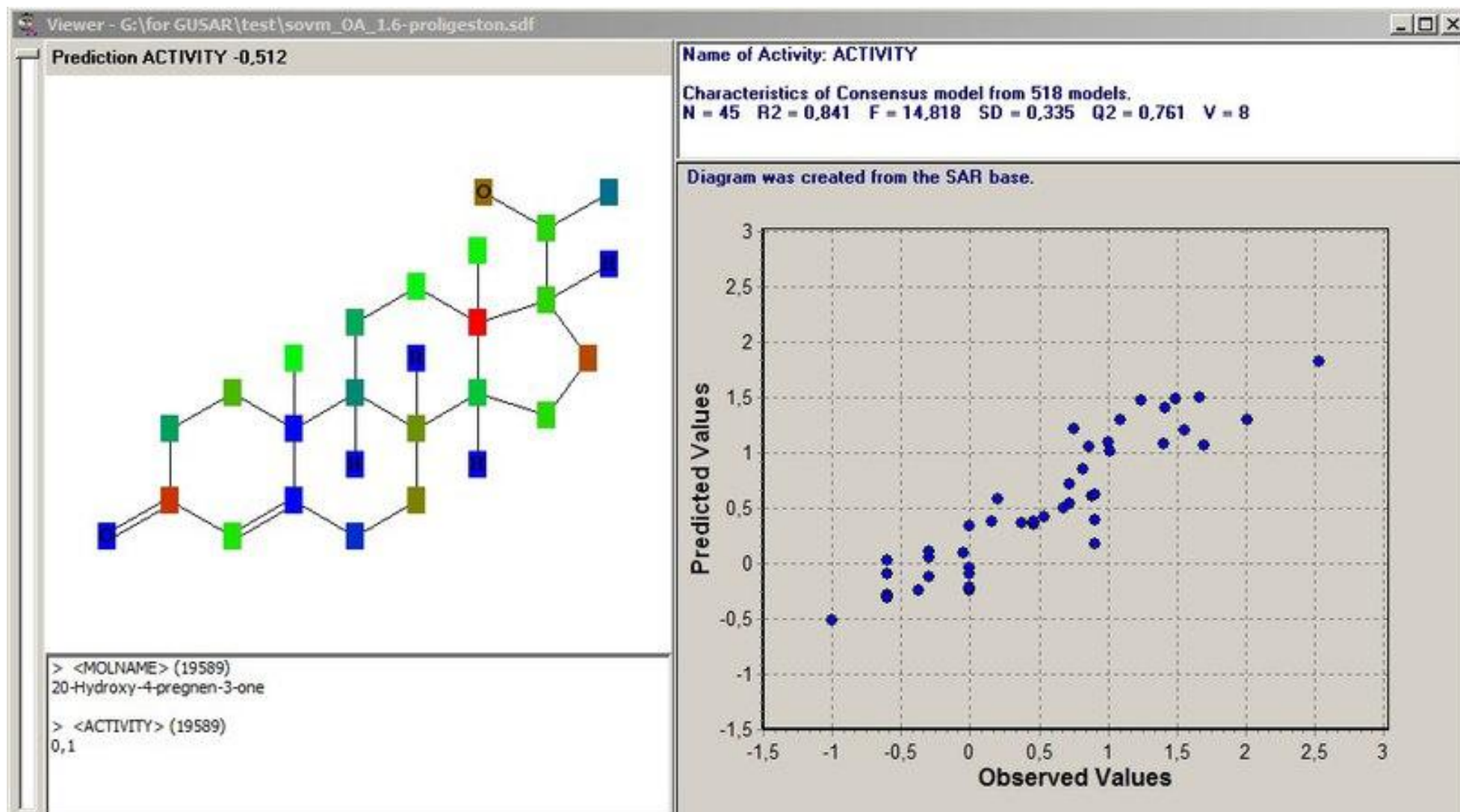


Цель работы: оценить возможность использования компьютерных методов моделирования и прогнозирования для поиска высокоактивных аналогов прогестерона.

В соответствии с этой целью были поставлены задачи:

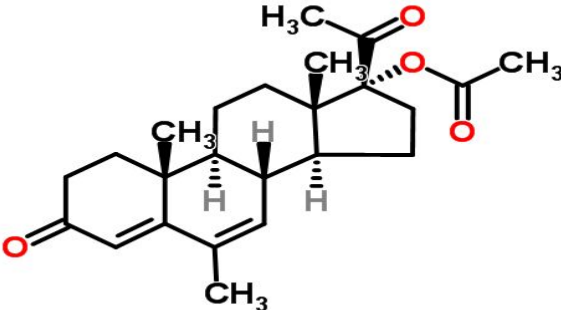
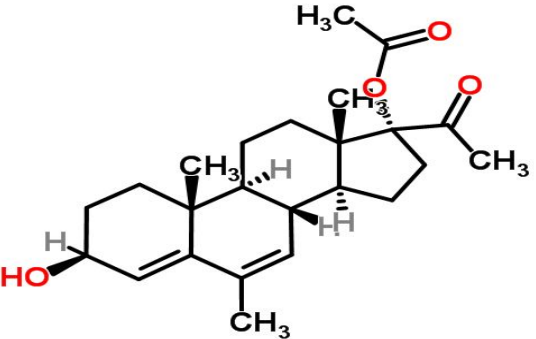
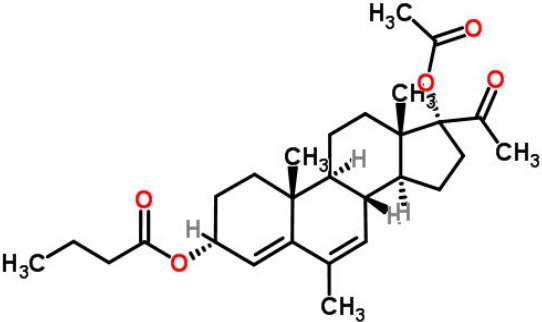
1. Создать базу данных из аналогов прогестерона с известной биологической активностью;
2. Используя QSAR методы, построить модель прогноза биологической активности новых препаратов.
3. Осуществить докинг ряда известных гестагенов к рецептору прогестерона человека.
4. Оценить возможность использования компьютерных методов для прогнозирования биологической активности гестагенов.

Прогноз биологической активности с помощью программы GUSAR.

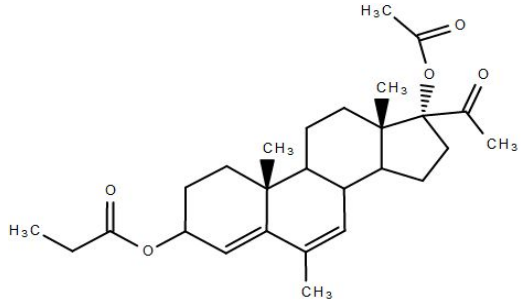
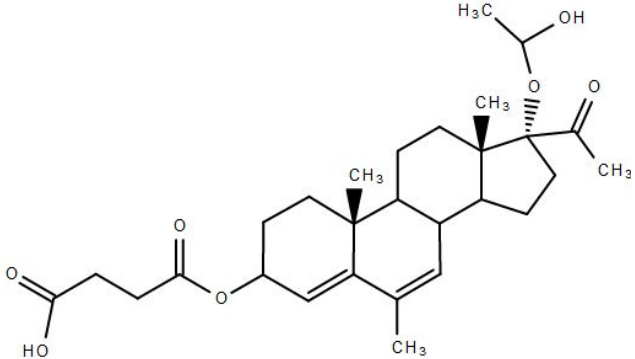
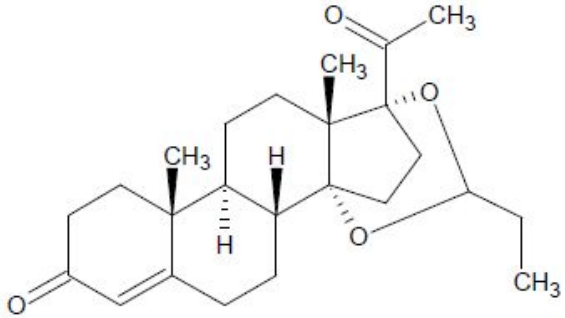


Характеристики консенсус модели: $R^2=0,84$; $N=45$.

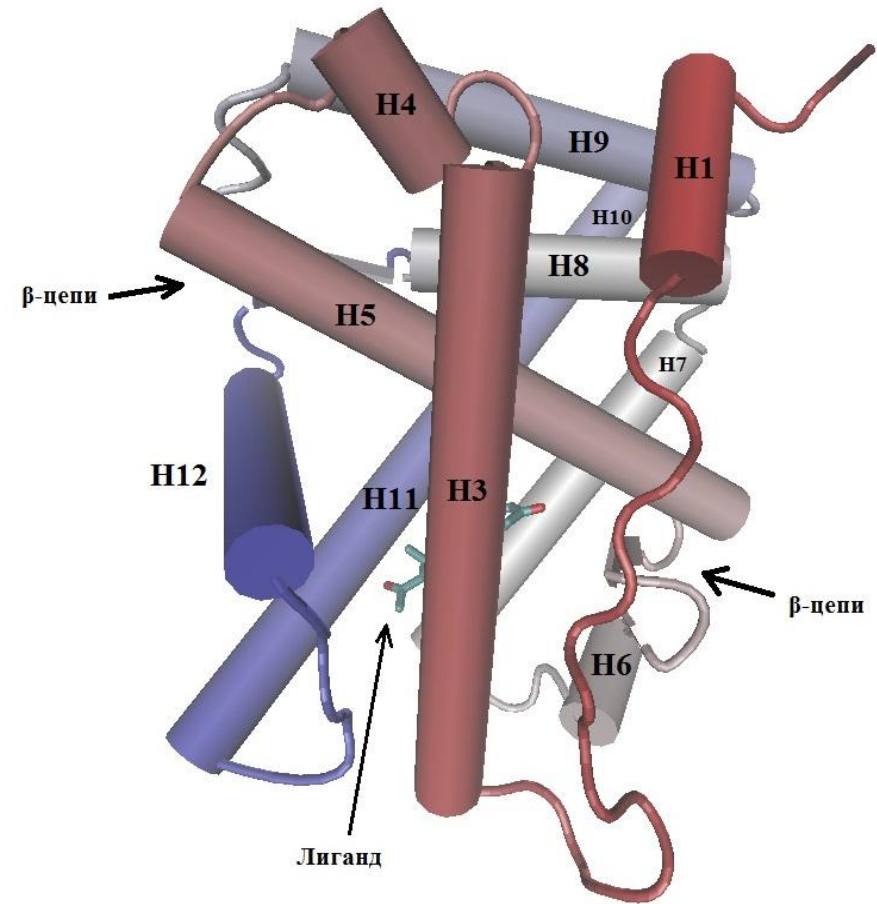
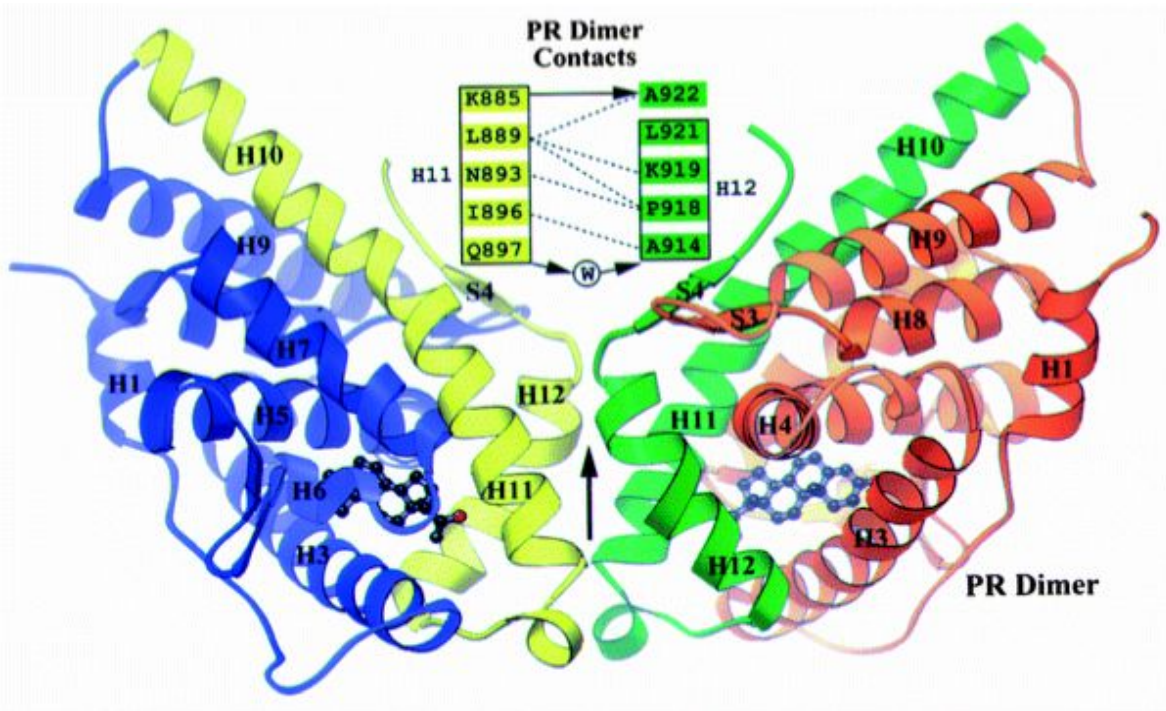
Результаты предсказания биологической активности аналогов прогестерона в программе GUSAR

Название	Структура	Экспериментальная ОБА	Предсказанная ОБА
Мегестрол ацетат		33	19
АМОЛ		61	119
Бутират АМОЛа		11	20

Результаты предсказания биологической активности аналогов прогестерона в программе GUSAR

Название	Структура	Экспериментальная ОБА	Предсказанная ОБА
Пропионат АМОЛа		12	18
Гемисукцинат АМОЛа		12	32
Пролигестон		2	2
Новый аналог прогестерона			10

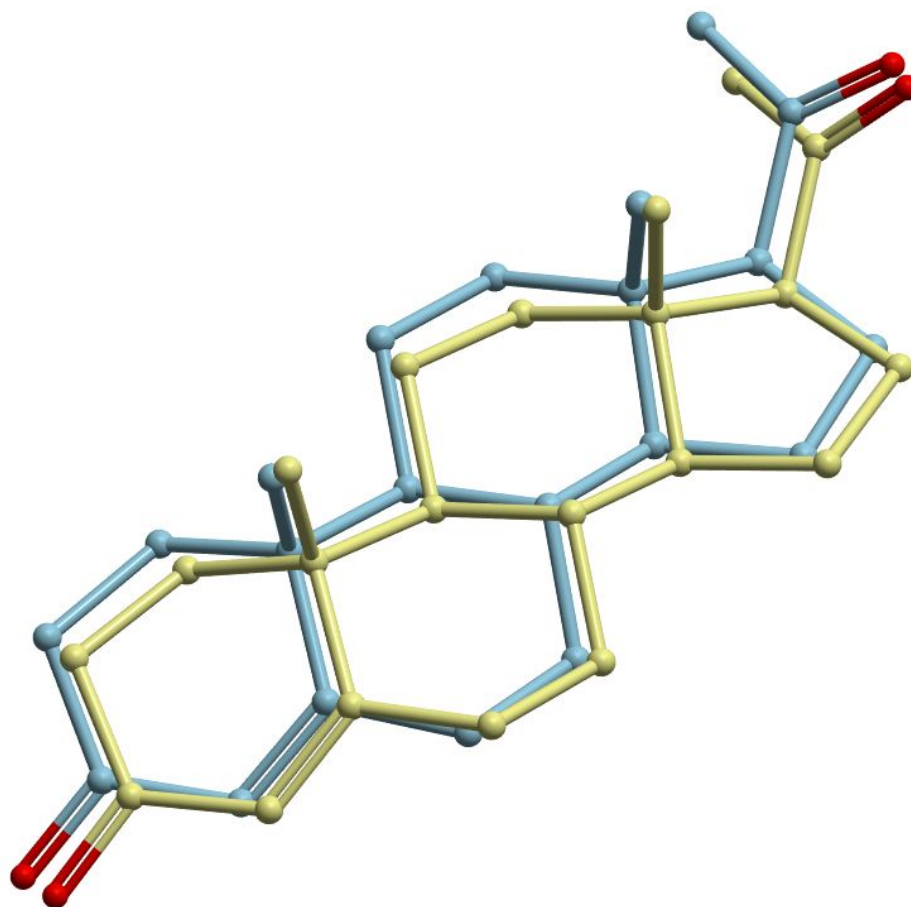
Структура ядерного рецептора прогестерона (PR, NR3C3)



Доменная структура димера рецептора прогестерона:

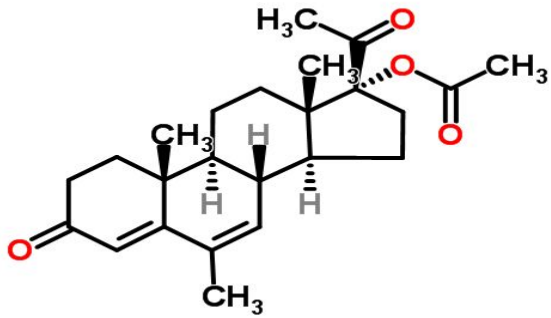
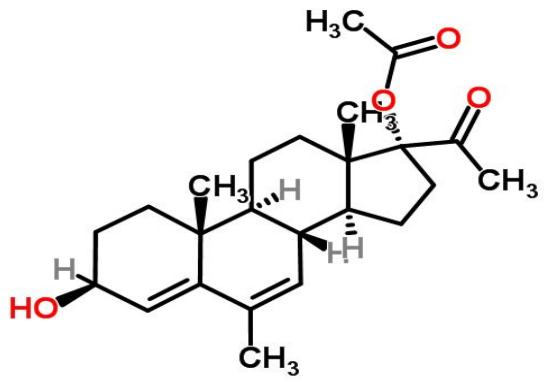
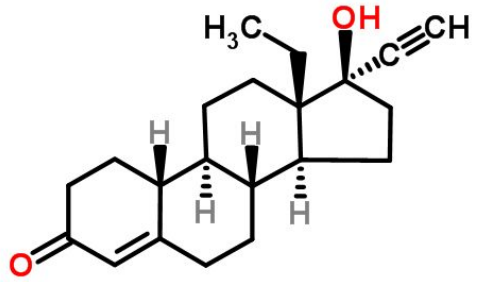
- N-терминальный регуляторный домен – димеризация, транскрипционная терминация
- Центральный ДНК- связывающий домен
- Шарнирный регион
- Лиганд-связывающий домен
- С-терминальный лиганд-связывающий домен – взаимодействие с шаперонными белками

Результаты контрольного докинга прогестерона в лиганд-связывающий домен рецептора.



Голубой — прогестерон из файла с PDB. Бежевый - докинг модели структуры прогестерона.

Исследованные методом молекулярного докинга гестагены.

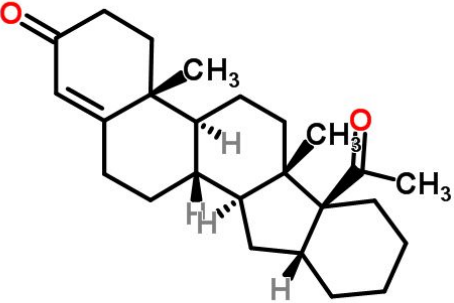
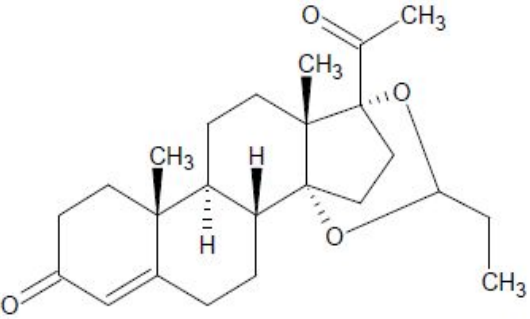
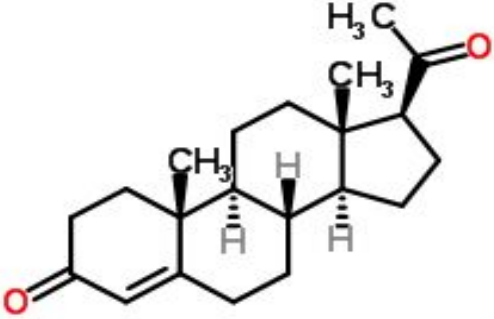
Название	Структура	ОБА**	K _d *, нМ	Применение***
Мегестрол ацетат		2700	1,5 (1,4; 1,9)	Противоопухолевое средство.
АМОЛ		337	1,6 (1,4; 2,0)	Контрацептив у женщин.
Левоноргестрел		5,2	33,1 (32,5; 40,1)	Рак молочной железы, неоперабельный рак эндометрия, кахексия, анорексия и значительное (без явных причин) снижение массы тела у больных СПИДом.

* указаны медианы (25 и 75 процентиля) K_d по кластеру, рассчитанных программой Autodock 4.2.

** данные литературы (Камерницкий, 2005; Сергеев, 2005; Зейналов, 2012).

*** данные справочника «Регистр лекарственных средств России»

Исследованные методом молекулярного докинга гестагены.

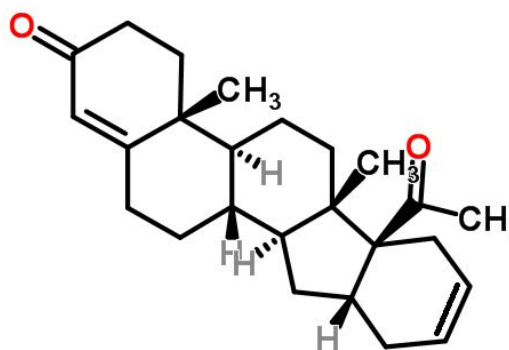
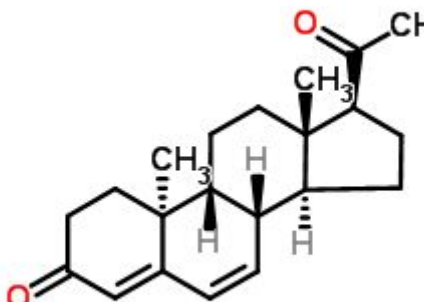
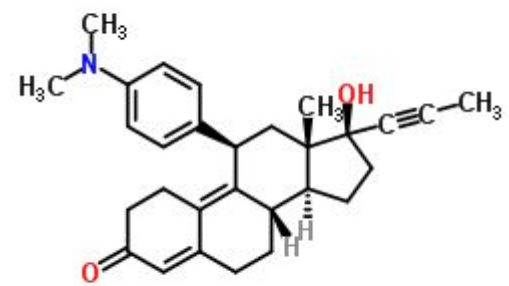
Название	Структура	ОБА**	K _d *, нМ	Применение***
16α,17α-циклогексано прогестерон		2,4	1,8 (1,6; 2,2)	Подавление пролиферации опухолевых клеток.
Пролигестон		1,6	3,2 (2,8; 3,8)	Контрацептив для животных.
Прогестерон		1	2,5 (2,4; 2,7)	ГЗТ, эндометриоз и др.

* указаны медианы (25 и 75 процентиля) K_d по кластеру, рассчитанных программой Autodock 4.2.

** данные литературы (Камерницкий, 2005; Сергеев, 2005; Зейналов, 2012).

*** данные справочника «Регистр лекарственных средств России»

Исследованные методом молекулярного докинга гестагены.

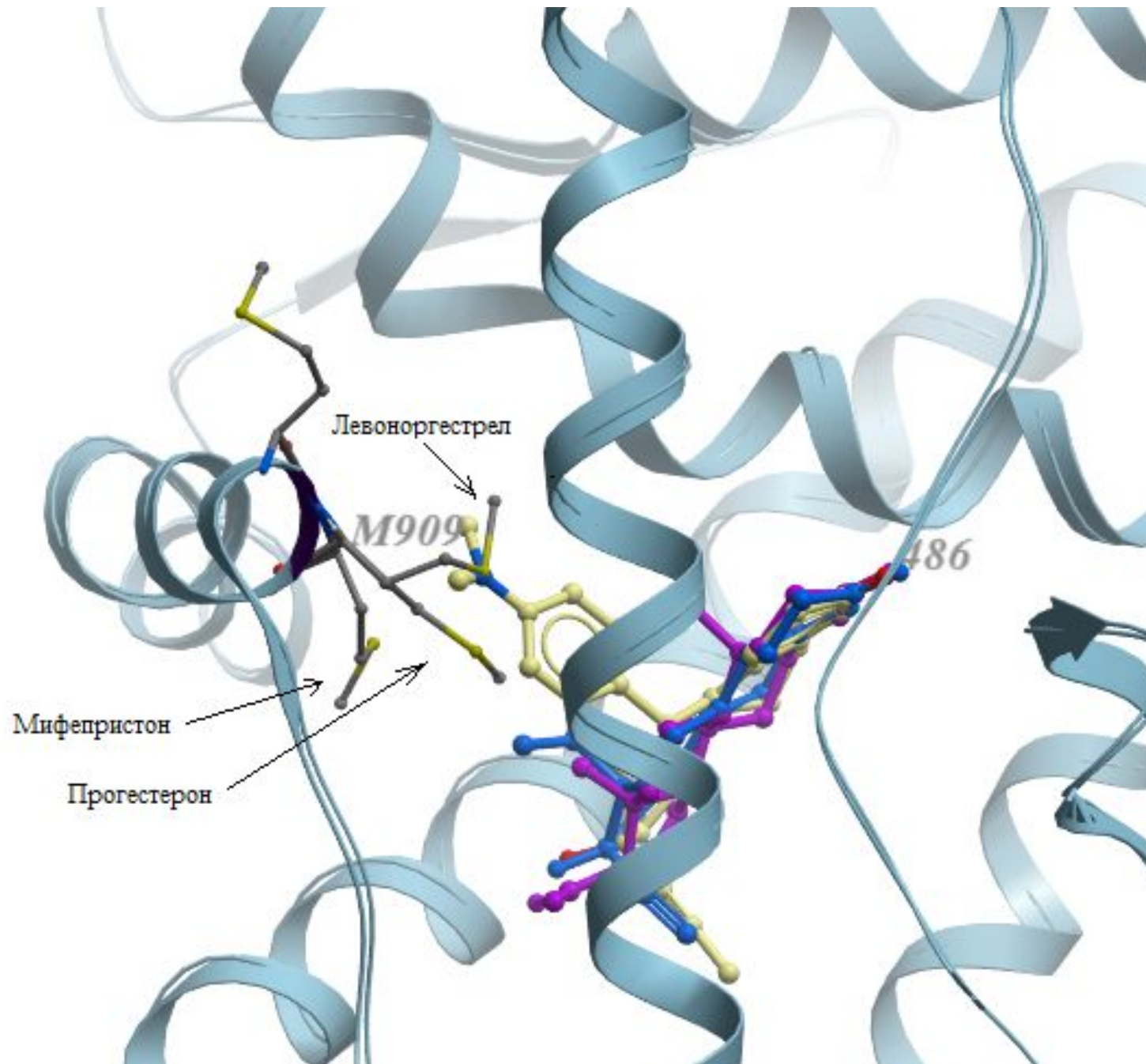
Название	Структура	ОБА**	K _d *, нМ	Применение***
16α,17α-циклогекс-3-энопрогестерон		0,5	1,7 (1,4; 2,6)	Производное прегна-D-пентаранов. Не применяется в качестве лекарственного средства.
Дидрогестерон		0,3	3,1 (3,0; 3,3)	Прогестероновая недостаточность, эндометриоз; дисменорея; нерегулярные менструации; аменорея, маточные кровотечения; предменструальный синдром, ЗГТ.
Мифепристон		АНТОГОНИСТ РП (IC ₅₀ = 0.2 нМ)	119,7 (113,7; 658,5)	Контрацептив в первые месяцы беременности.

* указаны медианы (25 и 75 процентиля) K_d по кластеру, рассчитанных программой Autodock 4.2.

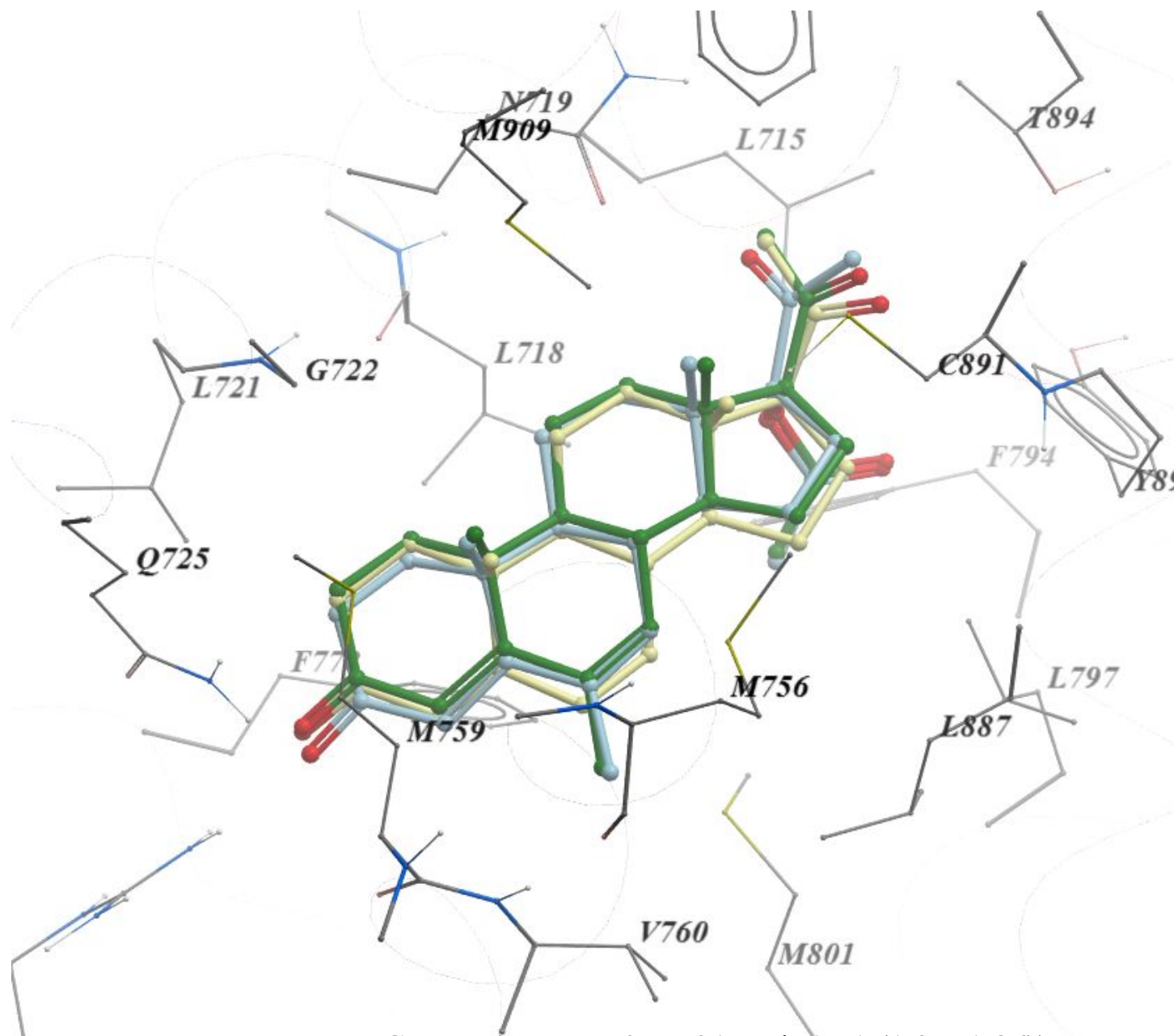
** данные литературы (Камерницкий, 2005; Сергеев, 2005; Зейналов, 2012).

*** данные справочника «Регистр лекарственных средств России»

Изменение положения Met909 в РСА левоноргестрела и мифепристона.

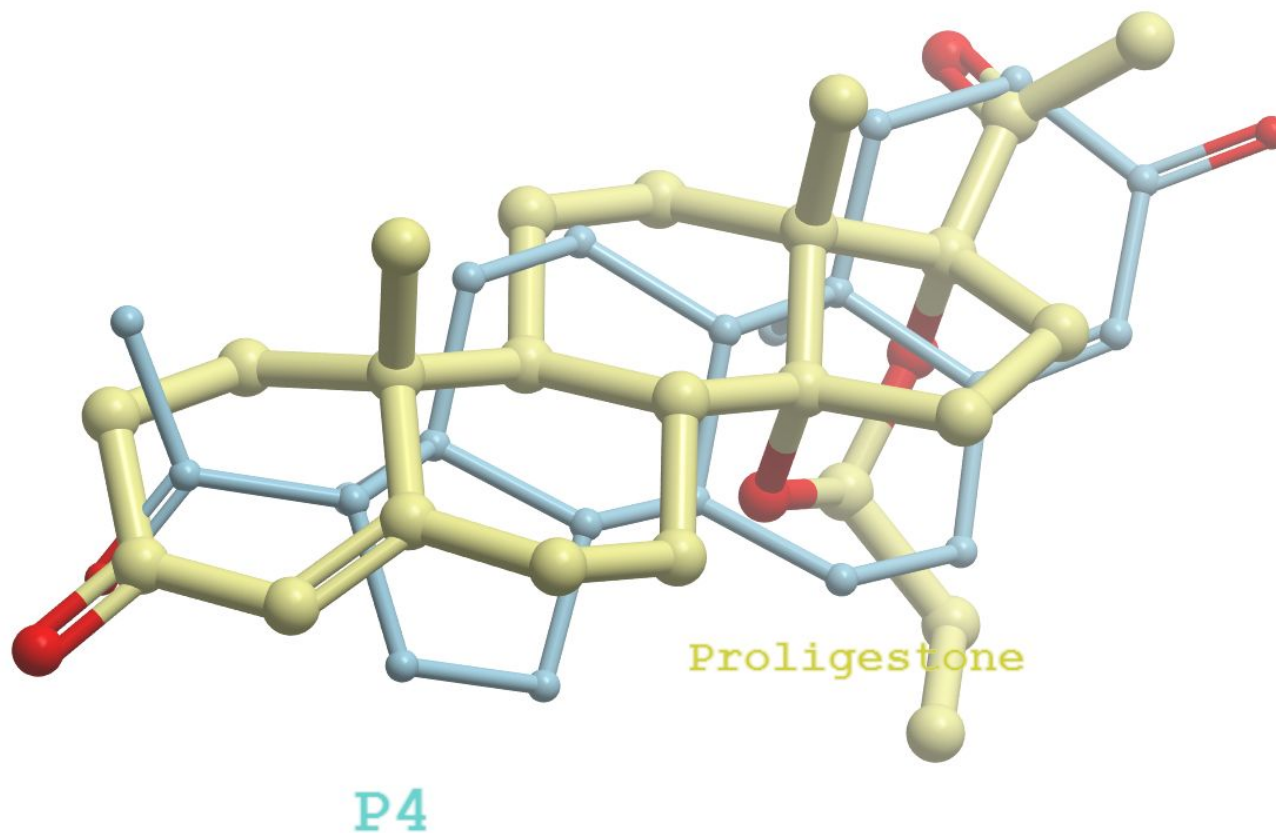


Результаты конформационного анализа мегестрол ацетата



Зеленый — докинг мегестрол ацетата в ЛСД РП (кластер 2, n=21; Kd=1,51 (1,37; 1,86));
Голубой — докинг мегестрол ацетата в ЛСД РП (кластер 1, n=11; Kd=1,58 (1,31; 1,86));
Бежевый — прогестерон из РСА.

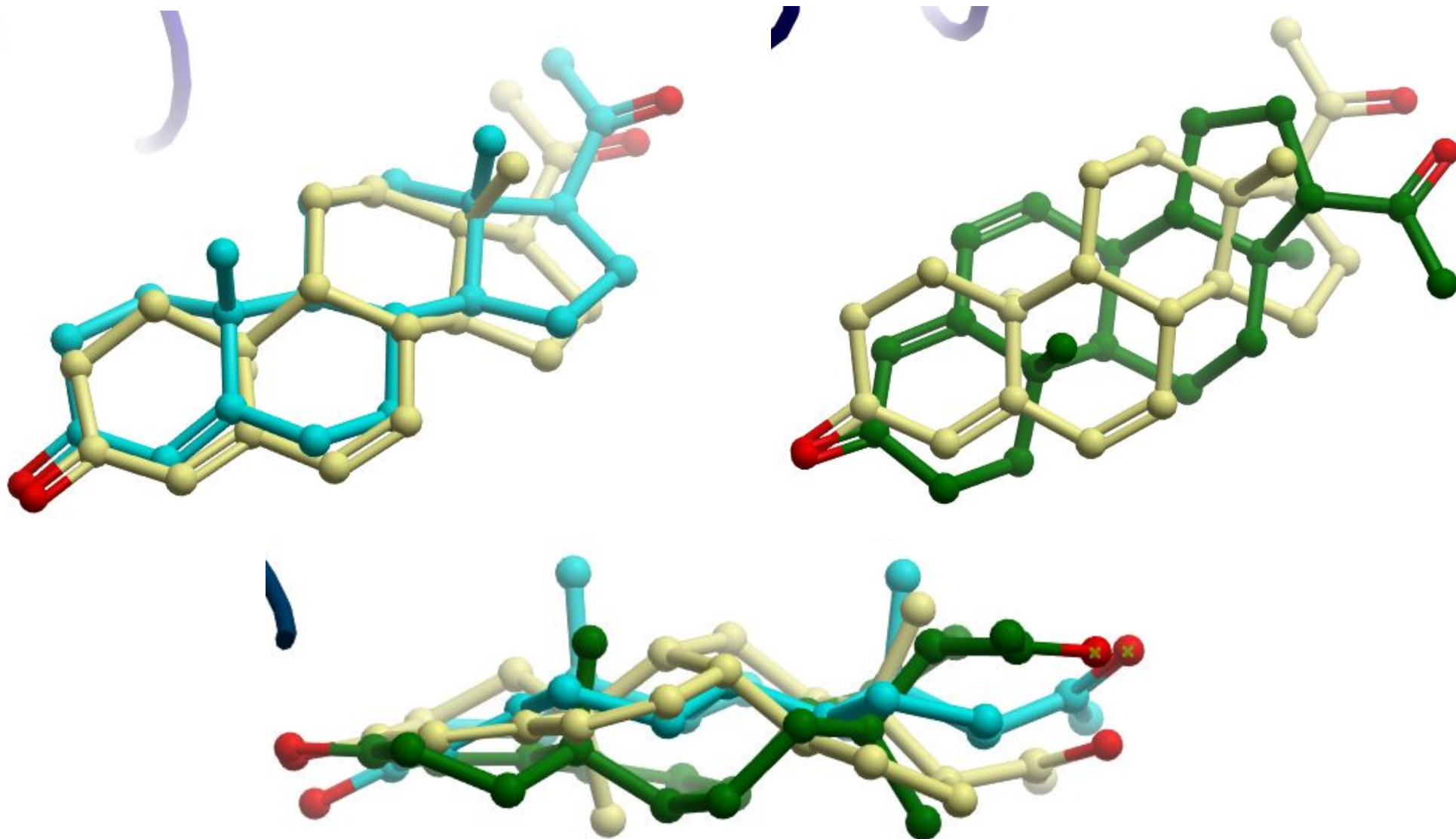
Результаты конформационного анализа пролигестона



Голубой — прогестерон из РСА.

Бежевый — докинг пролигестона в ЛСД РП (кластер 2, $n=20$; $Kd=2,3$ (2,2; 2,7));

Результаты конформационного анализа дидрогестерона



Голубой — прогестерон из PCA.

Бежевый — докинг дидрогестерона в ЛСД РП (кластер 4, $n=13$; $K_d=3,1$ (3,0; 3,3));

Зеленый — докинг дидрогестерона в ЛСД РП (кластер 3, $n=2$; $K_d=3,0$ (3,0; 3,0)).

Заключения:

1. QSAR методы позволяют на ранних этапах исследования гестагенов отобрать соединения явно обладающие активностью, однако этот метод не может корректно ранжировать по степени БА аналоги прогестерона.
2. Метод докинга применим для ранжирования гестагенов по степени связывания с рецептором прогестерона, а также для определения положения гестагенов в ЛСД РП. Этот метод также применим для отбора активных аналогов прогестерона на ранних этапах исследования.

Благодарю за внимание!

