

УДК 573; 57:51-76

## ИЗУЧЕНИЕ СТЕРОИДНЫХ «КЛЮЧЕЙ» ДЛЯ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА

© 2021 г. А.А. Самченко, В.М. Комаров, М.С. Кондратьев

\*Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», 142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3

E-mail: samchenkoa@mail.ru

Поступила в редакцию 08.04.2021 г.

После доработки 22.06.2021 г.

Принята к публикации 23.06.2021 г.

В работе на основе полуэмпирических квантово-химических расчетов и докинга проанализировано конформационное многообразие изомеров природных и синтетических стероидов. Моделируется связывание различных изомеров и аналогов тестостерона с андрогенным рецептором. Особое внимание уделяется рассмотрению роли структурных и термодинамических факторов в определении предпочтительных изомеров тестостерона, обуславливающих, возможно, наилучшее обеспечение функционирования его комплекса с андрогенным рецептором.

*Ключевые слова:* тестостерон и его аналоги, электронная структура, изомеры, квантово-химический расчет, гибкий докинг, термодинамические параметры.

DOI: 10.31857/S0006302921050057

Тестостерон, андроген стероидной природы, является основным половым гормоном. В медицинской практике достаточно давно применяют при гипофункции яичек и связанных с этим нарушениях препараты тестостерона (например, тестостерона пропионат) либо его синтетические аналоги. Тестостерон также используют спортсмены для набора мышечной массы и роста силы, причем часто в виде производных и миметиков (и это считается допингом). Кроме этого, синтетический тестостерон используют при гормонально-заместительной терапии для мужчин старшего возраста, у которых наблюдается пониженный уровень мужского полового гормона. При участии тестостерона растут мышцы, образуются красные кровяные тельца, регенерируют ткани, сжигается жир, происходит липидный обмен в печени. В целом в любой ткани организма для нормальной жизнедеятельности необходим тестостерон [1–5]. Кроме того, ведутся исследования по применению стероидов как фармакофорного базиса новых инсектицидов [6].

Действие тестостерона начинается с его связывания с соответствующим рецептором. Первичные акты взаимодействия гормона с поверхностью клетки, образование комплекса с рецептором описаны во множестве работ. Наиболее подробными и последними из них являются работы [7, 8]. Важно отметить, что сам тестостерон биологически малоактивен и слабо связывается с

андрогенными рецепторами (является фактически прогормоном), прежде чем подействовать на андрогенные рецепторы клеток органов-мишеней, он должен подвергнуться непосредственно в клетках восстановлению в 5 $\alpha$ -позиции углеродного скелета с помощью фермента 5 $\alpha$ -редуктазы. При этом образуется биологически активная форма тестостерона – дигидротестостерон, который связывается с тем же андрогенным рецептором в клетке, что и тестостерон.

Как и многие биологически-активные молекулы, стероиды функционируют по принципу «ключ–замок». Они связываются в консервативной полости в глобуле рецепторного белка. Именно эти комплексы давно привлекали внимание исследователей. К настоящему времени экспериментально определены структуры рецепторов с некоторыми лигандами [9–11]. Несмотря на повышенный интерес к проблеме активации и ингибирования андрогенного рецептора, существенное значение уделяется проблеме строения самого андрогенного рецептора и определенных замен аминокислот внутри него. В то же время вопрос о конформационных возможностях молекулы тестостерона в сравнении с его аналогами при взаимодействии с рецептором представляется недостаточно ясным – учитывая строение указанного рецептора и высокую консервативность полости, где осуществляется взаимодействие. Опять же, интересен вопрос влияния водного

окружения и катионов на взаимодействия производных тестостерона с активным центром. Нами запланированы исследования в данном направлении, но на настоящем этапе мы начали исследование лигандов в газовой фазе, а сами расчеты и моделирование взаимодействия их с активным центром проводили без участия воды.

В данной работе на базе современных методов вычислительной химии проведен сравнительный анализ изомеров молекулы тестостерона, дигидротестостерона, а также некоторых их аналогов. На основании расчетов гибкого докинга изомеров указанных молекул на андрогенный рецептор мы картировали места их связывания и проанализировали полученные величины энергий такого взаимодействия.

Целью данной работы является теоретическое исследование структурных свойств изомеров тестостерона в изолированной форме. Помимо этого, в работе исследуется связывание различных изомеров и аналогов тестостерона с андрогенным рецептором. Особое внимание уделяется рассмотрению роли структурных и термодинамических факторов в определении предпочтительных изомеров тестостерона, обуславливающих по возможности наилучшее обеспечение функционирования его комплекса с андрогенным рецептором.

## МЕТОДЫ

Для расчетов структурных, спектроскопических и термодинамических особенностей указанных биомолекул использовали полуэмпирическую квантово-химическую MNDO-методику в вариантах параметризации PM3. Выбор такого инструмента исследований обусловлен наилучшим соотношением (для данного типа задач) точности расчета и необходимых вычислительных ресурсов, неоднократно проверенных нами [12–14]. В ходе расчетов использовали усиленные критерии достижения глобального минимума поверхности потенциальной энергии исследуемых молекул. Мы добивались не только максимальных по значению теплот образования оптимизируемых структур, но и отсутствия отрицательных значений частот в рассчитанных спектрах нормальных колебаний всех возможных изомеров тестостерона. Этим достигалось исключение из рассмотрения большого числа промежуточных, метастабильных структур.

Для всех изомеров были проанализированы их основные структурные характеристики. Кроме того, нами были рассмотрены другие важные параметры: теплота образования, инерциальный дефект, абсолютная энтропия, дипольный момент.

Поиски и анализ мест связывания изомеров тестостерона с андрогенным рецептором были выполнены с помощью метода гибкого докинга, который хорошо реализован в пакете Autodock VINA [15]. В качестве моделей фермента, ставшего мишенью для докинга, в банке данных пространственных структур белков (Protein Data Bank, PDB) были выбраны структуры андрогенного рецептора человека (коды молекул: 2Q7I и 1T7T). Структуры были получены методом рентгеновской дифракции с разрешениями 1.87 и 1.7 Å соответственно, этого вполне достаточно для компьютерных расчетов методом гибкого докинга. В процессе подготовки к расчетам данные модели были очищены от молекул воды и других веществ. Важно отметить, что эти рецепторы были закристаллизованы вместе с тестостероном и дигидротестостероном, которые являются активаторами рецептора (при этом дигидротестостерон действует сильнее, нежели тестостерон [7, 16]). Поскольку местоположение этих молекул на рецепторе известно, мы начали наши расчеты с воссоздания структур экспериментально полученных комплексов. Этим достигалась калибровка выбранного пакета для докинга (Autodock VINA) на конкретных примерах комплексов «андрогенный рецептор + тестостерон». В начале расчета программа строит поверхность жесткой белковой глобулы с учетом частичных зарядов аминокислотных остатков. Для того чтобы провести поиск мест связывания лигандов на всей поверхности белка-мишени, мы не стали ограничивать область поиска какой-то небольшой ячейкой для докинга, а задали ее размер таким, чтобы в нее поместился весь рецептор ( $50 \times 44 \times 54 \text{ \AA}$  – для молекулы с кодом 2Q7I,  $52 \times 50 \times 60 \text{ \AA}$  – для молекулы с кодом 1T7T). Центры молекул находились в точках со следующими координатами:  $x = 22.648$ ,  $y = 5.739$  и  $z = 11.037$  для рецептора с кодом 2Q7I;  $x = -10.879$ ,  $y = 9.907$  и  $z = 44.556$  – для рецептора с кодом 1T7T. Эти же данные для мишеней мы использовали и для последующих расчетов всех полученных с помощью полуэмпирических методов изомеров тестостерона. Сами же лиганды в расчетах были максимально подвижны: в конформационном поиске допускалось вращение вокруг одинарных связей по всем степеням свободы. Выполненный нами расчет докинга основного изомера тестостерона позволил воспроизвести структуру комплекса, ранее полученную с помощью рентгеновской кристаллографии. При этом пакет Autodock VINA позволил соотнести конкретную геометрию лиганд-белкового комплекса с полной энергией связывания, которая здесь именуется аффинностью («сродство»). В VINA используется один из методов глобальной стохастической оптимизации – повторяющийся локальный поиск, описанный в работе [17]. В этом алгоритме последовательность шагов

принимается в соответствии с критерием Метрополиса, а локальная оптимизация достигается методом Бройдена–Флетчера–Голдфарба–Шанно. Программа производит расчет энергии связывания (аффинности) низкомолекулярного вещества к части белка:

$$\text{Энергия связывания } (\Delta G) = A + B + C - D, \\ \text{ккал/моль,}$$

где  $A$  – сумма общей межмолекулярной энергии, энергии ван-дер-ваальсового взаимодействия, электростатической энергии, энергии десольватации и энергии водородных связей;  $B$  – общая внутренняя энергия;  $C$  – свободная энергия вращения;  $D$  – несвязанная энергия системы.

Полная энергия связывания составила  $-10.6$  и  $-11.0$  ккал/моль соответственно для молекул с кодами 2Q7I и 1T7T. Для изучения геометрии получаемых комплексов и анализа типов взаимодействий мы использовали пакет PLIP [18]. Основные виды взаимодействия, стабилизирующие такой комплекс, – это водородные связи боковых групп аминокислот полости рецептора с атомами кислорода в составе лиганда, а также гидрофобные взаимодействия между стероидной циклической системой и лейцинами (Leu704 и Leu873) и фенилаланинами (Phe764 и Phe876) на внутренней поверхности полости андрогенного рецептора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе подготовки расчетов мы смоделировали 64 изомерных формы тестостерона. Для каждой из них был выполнен оптимизационный конформационный анализ с поиском глобальных минимумов энергии структур с контролем отсутствия отрицательных значений частот в рассчитанных спектрах нормальных колебаний – появление таких частот свидетельствовало бы о метастабильном, переходном состоянии молекулы [13, 14]. В табл. 1 представлены все изомеры, их теплоты образования и аффинности к рецепторам тестостерона (2Q7I и 1T7T).

Обращает на себя внимание чрезвычайно высокая консервативность связывания каждого из изомеров с рецептором – об этом свидетельствует идентичная локализация каждого из лигандов («+» в таблице означает, что исследуемая молекула с наилучшей аффинностью находилась в полости активного центра рецептора). При этом положение лигандов хорошо соответствует локализации тестостерона в комплексе, структура которого решена экспериментально [9, 10]. Все изомеры, которые находились в активном центре андрогенного рецептора, имели наибольшую аффинность по сравнению с аффинностями изомеров, не попадающих в активный центр рецептора. Аффинность этих локализаций по сравнению с

аффинностями в активном центре уступала, иногда даже с существенным значением (около 5 и более ккал/моль). Поэтому мы не приводим эти данные в таблице и не описываем подробно в статье, поскольку не считаем их основополагающими.

Величины аффинности связывания каждого из изомеров с рецептором отличаются друг от друга не столь существенно, как величины теплот образования каждого из лигандов. Различия в величинах энтальпии образования ( $\Delta H_f^0$ ) позволили нам выявить ряд структур с минимальными значениями этого параметра (выделены серым в табл. 1): это изомеры с номерами 10, 20, 24, 33, 40, 46 и 56 (вынесены в табл. 2).

Пространственные структуры изомеров тестостерона (табл. 2) представлены на рис. 1. Структуры представлены таким образом, что слева направо и сверху вниз постепенно у каждой структуры уменьшается теплота образования, т.е. самая верхняя и левая является самой выгодной по теплоте образования.

Говоря о пространственном строении тестостерона, следует отметить, что в состав его молекулы входят два кольца «циклогексана». У циклогексана существуют два основных конформера, которые существенно отличаются друг от друга по термодинамическим характеристикам [19–21].

Конформеры циклогексана представлены на рис. 2. Самым стабильным является конформер в форме «кресла» (рис. 2а). Вторым, менее стабильным конформером является конформер в форме «ванны», но так как геометрия «ванны» для циклогексана на самом деле является лишь теоретически предсказанной, то в природе эта форма имеет вид, представленный на рис. 2б (форма «полуванны»). При такой топологии не возникает напряженности между двумя водородными (ориентированными в одну сторону), которая возникла бы, если конформеры находились в идеальной форме «ванны» [19–21].

Анализ наиболее выгодных изомеров тестостерона (табл. 2, 20 и 46) позволяет отметить, что все «внутренние» циклогексановые кольца имеют конформацию «кресел». В то же время в других изомерах, представленных на рис. 1 и в табл. 2, лишь одно из двух циклогексановых колец имеет такую конформацию (схематически на рис. 1 конформации «кресла» обозначены цифрой 1, а «ванны» и «полуванны» – цифрой 2). В остальных структурах (не представленных на рис. 1) «внутренние» циклогексановые кольца совсем не имели самых стабильных форм конформера («кресло»). Такое состояние структур изомеров тестостерона вызвано наличием двух метильных групп в молекулах. Метильные группы являются внутренними ограничителями стереохимических изменений и перестроек разных изомеров тестосте-

**Таблица 1.** Теплоты образования всех изомеров тестостерона, их аффинности к рецепторам 2Q7I и 1T7T и локализация

№ изомера	Теплота образования ( $\Delta H_f^\circ$ ), ккал/моль	Аффинность к рецептору 2Q7I, ккал/моль	Локализация	Аффинность к рецептору 1T7T, ккал/моль	Локализация
1	-110.443875	-9.9	+	-10.1	+
2	-109.535233	-10.0	+	-10.6	+
3	-101.640958	-10.7	+	-10.9	+
4	-104.770838	-10.1	+	-10.4	+
5	-108.507504	-9.7	+	-10.1	+
6	-105.000268	-8.7	+	-9.1	+
7	-105.558115	-9.7	+	-10.1	+
8	-108.929358	-10.1	+	-10.4	+
9	-107.545289	-8.9	+	-8.9	+
10	-112.850545	-8.5	+	-8.3	+
11	-103.262130	-9.4	+	-9.9	+
12	-106.739034	-9.9	+	-10.6	+
13	-107.356760	-9.3	+	-9.6	+
14	-110.301049	-9.2	+	-9.7	+
15	-105.571054	-9.1	+	-9.3	+
16	-108.419451	-8.9	+	-9.3	+
17	-104.799830	-9.5	+	-9.6	+
18	-109.348467	-8.9	+	-9.0	+
19	-110.268986	-10.4	+	-10.9	+
20	-113.400978	-10.6	+	-11.0	+
21	-105.352401	-10.3	+	-10.7	+
22	-108.362199	-10.3	+	-10.5	+
23	-109.664838	-9.6	+	-10.0	+
24	-112.848489	-10.2	+	-10.6	+
25	-103.293795	-9.3	+	-9.8	+
26	-108.562926	-9.1	+	-9.6	+
27	-106.560474	-9.6	+	-10.0	+
28	-109.836015	-10.3	+	-10.6	+
29	-104.948781	-9.5	+	-9.9	+
30	-108.233500	-10.2	+	-10.0	+

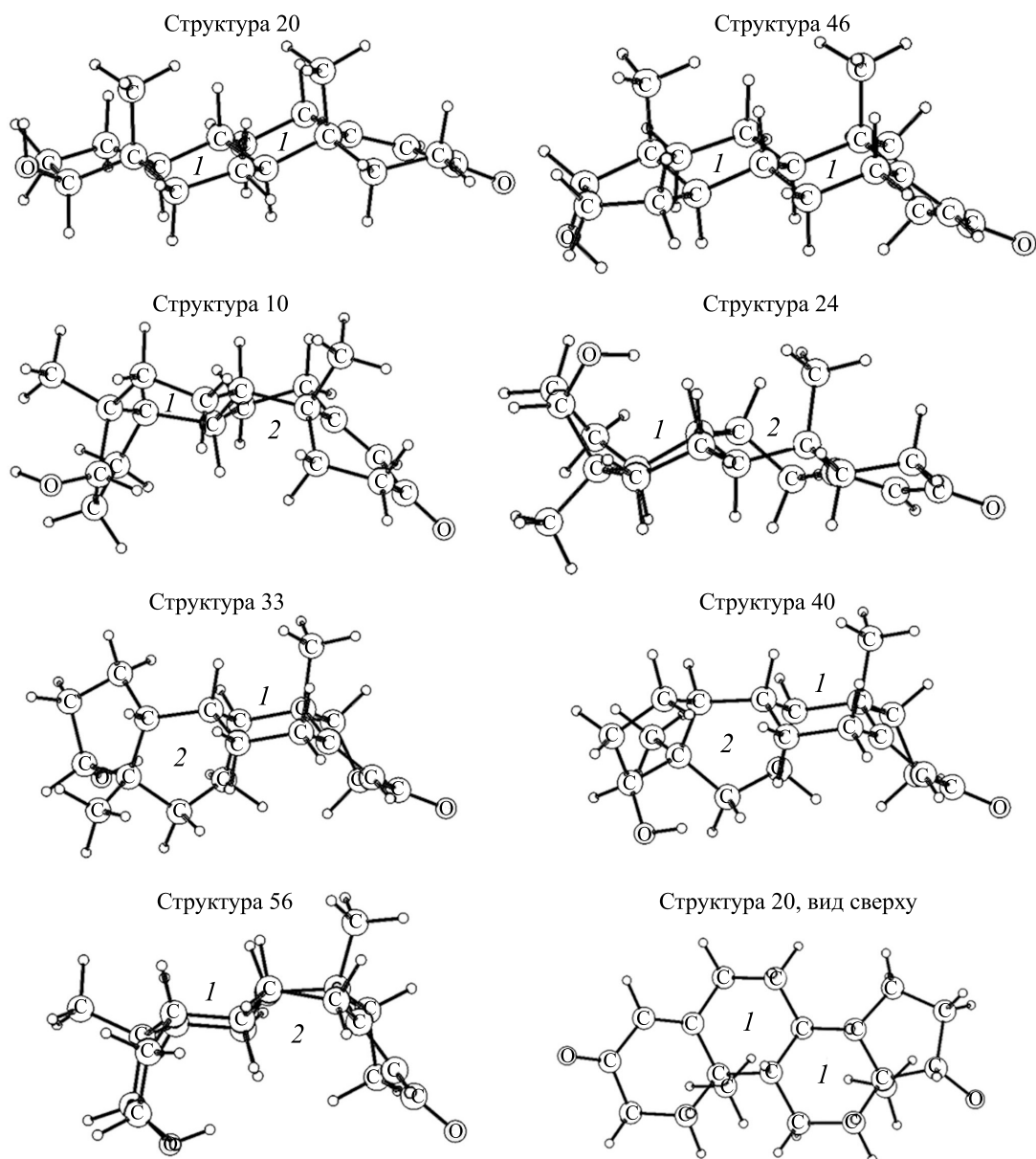
Таблица 1. Окончание

31	-107.210145	-9.1	+	-9.5	+
32	-110.092088	-9.3	+	-9.7	+
33	-112.592660	-9.4	+	-8.8	+
34	-109.614568	-9.1	+	-9.2	+
35	-93.297025	-8.6	+	-8.4	+
36	-96.259707	-9.0	+	-9.0	+
37	-107.123063	-9.7	+	-9.8	+
38	-103.722771	-9.8	+	-9.8	+
39	-109.148148	-9.7	+	-9.6	+
40	-111.840495	-9.5	+	-9.7	+
41	-104.823613	-9.4	+	-9.9	+
42	-109.140463	-9.6	+	-10.2	+
43	-104.174334	-9.6	+	-9.9	+
44	-107.435392	-9.1	+	-9.4	+
45	-110.133282	-9.8	+	-10.2	+
46	-113.083301	-9.0	+	-9.0	+
47	-109.493799	-10.1	+	-9.6	+
48	-113.805879	-9.2	+	-8.5	+
49	-104.857198	-9.3	+	-9.4	+
50	-108.821267	-10.1	+	-10.2	+
51	-104.648624	-9.5	+	-9.7	+
52	-107.691838	-8.8	+	-9.0	+
53	-98.760425	-9.9	+	-9.9	+
54	-101.723139	-9.4	+	-9.1	+
55	-108.228847	-9.2	+	-8.7	+
56	-111.115014	-9.1	+	-8.8	+
57	-101.765901	-9.0	+	-9.0	+
58	-107.148790	-9.0	+	-9.0	+
59	-104.641399	-9.6	+	-9.5	+
60	-108.168900	-8.5	+	-8.7	+
61	-102.650286	-9.6	+	-9.8	+
62	-105.837305	-8.9	+	-9.0	+
63	-106.849911	-9.9	+	-10.0	+
64	-110.084258	-9.9	+	-9.9	+

Примечание. Локализация – совпадение (+) или несовпадение (-) с рентгеноструктурными данными.

**Таблица 2.** Теплоты образования наиболее термодинамически выгодных изомеров тестостерона и их аффинности к рецепторам 2Q7I и 1T7T

№ изомера	Теплота образования ( $\Delta H_f^\circ$ ), ккал/моль	Аффинность к рецептору 2Q7I, ккал/моль	Аффинность к рецептору 1T7T, ккал/моль
20	-113.400978	-10.6	-11.0
46	-113.083301	-9.0	-9.0
10	-112.850545	-8.5	-8.3
24	-112.848489	-10.2	-10.6
33	-112.592660	-9.4	-8.8
40	-111.840495	-9.5	-9.7
56	-111.115014	-9.1	-8.8

**Рис. 1.** Структуры изомеров тестостерона РМЗ МОРАС. Цифрами 1 и 2 обозначены конформеры циклогексана: «кресло» и «полу-ванна» соответственно.

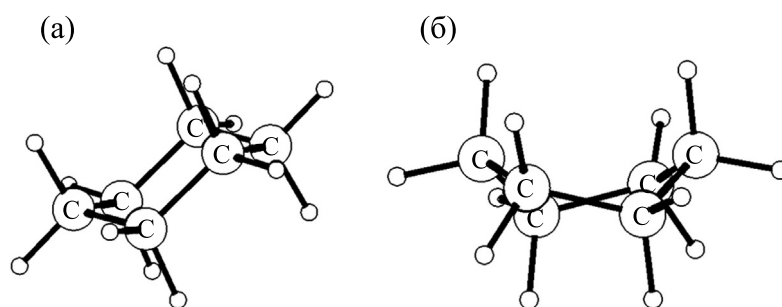


Рис. 2. Конформационные состояния циклогексана РМЗ МОРАС: (а) –«кресло», (б) – «полу-ванна».

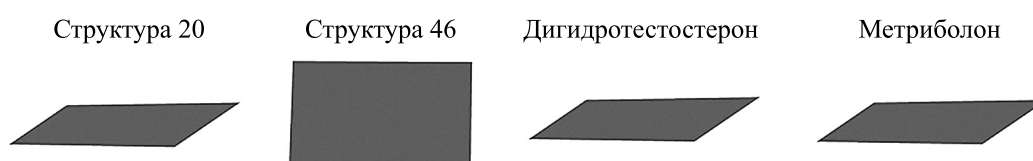


Рис. 3. Схематическое расположение тестостерона и его аналогов в активном центре андрогенного рецептора.

рона. Указанные особенности пространственного строения изомеров тестостерона влияют на локализацию каждого из изомеров при их связывании внутри андрогенного рецептора. Именно поэтому, несмотря на большое разнообразие изомерных форм, в роли активатора андрогенного рецептора выступает самый термодинамически стабильный изомер, который в настоящее время применяется в медицине и других областях – 17β-гидрокси-10,13β-диметиландрост-4-ен-3-он [1–8]. Его зеркально отраженная в плоскости структура (17β-гидрокси-10,13α-диметиландрост-4-ен-3-он) – энергетический эквивалент, тем не менее сильно уступающий в аффинности к андрогенному рецептору. Это является еще одним подтверждением высокой геометрической специфичности лиганда при образовании комплекса «тестостерон + рецептор». Данный факт потребовал более тщательного изучения взаимодействия с рецептором других, более сильных аналогов тестостерона: дигидротестостерона и метриболон.

Показано, что они являются более сильными активаторами андрогенного рецептора [7, 8, 22–24].

При исследовании положения структур в рецепторе нами было выявлено, что плоскости молекулы наиболее термодинамически стабильного изомера тестостерона (тестостерон 20), дигидротестостерона и метриболон полностью совпадают друг с другом. В то же время плоскость изомера тестостерона с номером 46 лежит внутри рецептора ровно перпендикулярно указанным изомерам (вдоль большой оси молекулы) (рис. 3).

Аффинности исследуемых молекул приведены в табл. 3. Примечательно, что тестостерон 20, дигидротестостерон и метриболон по аффинности эквивалентны: разница в свободной энергии связывания не превышает 1 ккал/моль, тогда как аффинность тестостерона 46 отличается от остальных примерно на 2 ккал/моль.

Анализ пространственного строения изучаемых биологически активных лигандов показал, что тестостерон 20, дигидротестостерон и метри-

Таблица 3. Аффинности лигандов к рецепторам 2Q7I и 1T7T

№ молекулы	Аффинность к рецептору 2Q7I, ккал/моль	Аффинность к рецептору 1T7T, ккал/моль
Тестостерон 20	–10.6	–11.0
Тестостерон 46	–9.0	–9.0
Дигидротестостерон	–10.7	–11.2
Метриболон	–9.8	–10.4

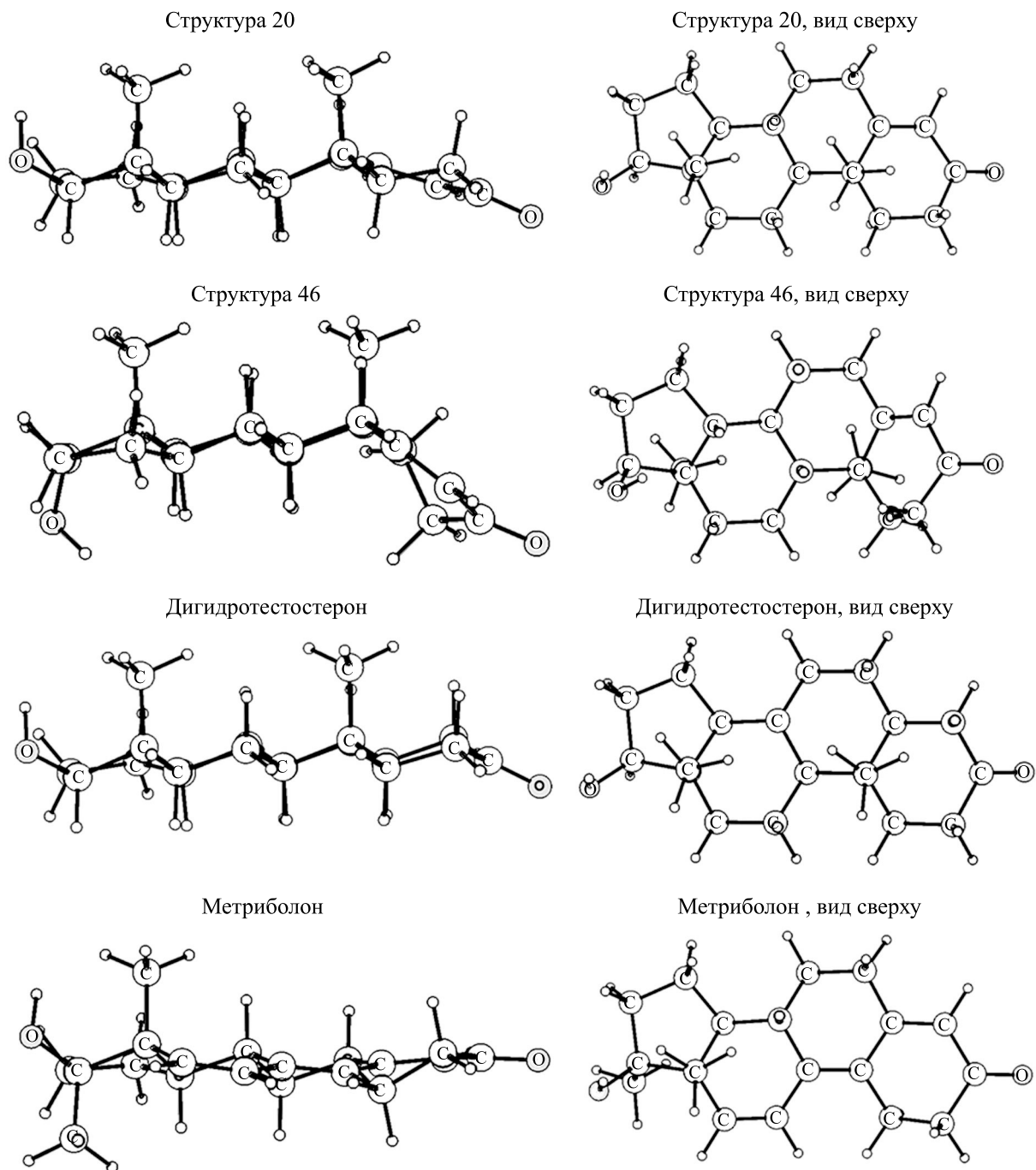


Рис. 4. Тестостерон и его аналоги.

болон являются более «плоскими» структурами по сравнению с тестостероном 46 (рис. 4).

Геометрический фактор, по-видимому, является одним из ключевых для ориентации лиганда при активации андрогенного рецептора. В ряду «тестостерон-20, дигидротестостерон, метриболон» наиболее плоским строением характеризуется метриболон, далее идет дигидротестостерон, а лишь потом тестостерон-20. Для количествен-

ной оценки степени «плоскости» каждой из молекул нами были рассчитаны величины инерциальных дефектов:  $\Delta' = I_c - (I_a + I_b)$ , где  $I_{c(a,b)}$  – главные моменты инерции молекулы [13, 14]. Это весьма чувствительный индикатор асимметрии формы молекулы. Следовало ожидать, что наибольшими значениями указанной величины, т.е. наименее компактными формами, будут об-



ладать «невыплощенные» молекулы, поскольку все три оси молекулы будут задействованы в расчете этой величины.

Как показал расчет, для этих структур наибольшая величина дефекта была у тестостерона-46:  $\Delta' = -962.343 \text{ u} \cdot \text{Å}^2$ . Следом за ним идет тестостерон-20:  $\Delta' = -510.888 \text{ u} \cdot \text{Å}^2$  и далее дигидротестостерон ( $\Delta' = -495.305 \text{ u} \cdot \text{Å}^2$ ). Наконец, наиболее плоской молекулой является метриболон  $\Delta' = -462.194 \text{ u} \cdot \text{Å}^2$ , как и было предсказано нами выше.

Из литературных данных известно, что самым «сильным» активатором андрогенного рецептора является метриболон, вторым по силе является дигидротестостерон и на третьем месте стоит тестостерон 20 [7, 16, 22–24].

Следует обратить внимание, что в данной работе нами детально не рассматривалось внутреннее строение андрогенного рецептора и топология его активного центра. При исследовании изомеров и аналогов тестостерона нам удалось выявить некоторые особенности взаимодействия этих биологически активных молекул с их рецептором. Следующим шагом в исследовании лигандов андрогенного рецептора будет изучение ингибиторов андрогенного рецептора, расчеты свойств этих молекул нами запланированы в следующих работах.

## ВЫВОДЫ

Согласно расчетам, все изомеры тестостерона имеют высокое родство к аминокислотным остаткам в активном центре андрогенного рецептора (который представляет собой полость почти в центре глобулы).

Метильные группы являются внутренними ограничителями стереохимических изменений и перестроек разных изомеров тестостерона. Несмотря на большое разнообразие изомерных форм, самой высокой аффинностью к андрогеновому рецептору обладает самый термодинамически стабильный изомер, который в настоящее время применяется в медицине и других областях — 17 $\beta$ -гидрокси-10,13 $\beta$ -диметиландрост-4-ен-3-он.

Плоская пространственная структура тестостерона и других гормонов андрогенного типа имеет ключевое значение как для активации андрогенного рецептора, так и для высокой специфичности при сборке комплекса «лиганд–рецептор».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Eisenegger, J. Haushofer, and E. Fehr, *Trends Cognitive Sci.* **15** (6), 263 (2011).
2. V. Tyagi, M. Scordo, R. S. Yoon, et al., *Rev. Urol.* **19** (1), 16 (2017).
3. M. Bialek, P. Zaremba, K. K. Borowicz, and S. J. Czuczwar, *Pol. J. Pharmacol.* **56**, 509 (2004).
4. F. Saad and L. Gooren, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **114** (1–2), 40 (2009).
5. J. McHenry, N. Carrier, E. Hull, and M. Kabbaj, *Front. Neuroendocrinology* **35** (1), 42 (2014).
6. М. С. Кондратьев, А. А. Самченко, В. М. Комаров и Н. Н. Хечинашвили, *Актуальная биотехнология* **3**, 529 (2020).
7. M. H. E. Tan, J. Li, H. E. Xu, et al., *Acta Pharmacol. Sinica* **36**, 3 (2015).
8. L. Ni, R. Llewellyn, C. T. Kesler, et al., *Mol. Cell. Biol.* **8**, 26 (2013).
9. E. B. Askew, R. T. Gampe Jr, T. B. Stanley, et al., *J. Biol. Chem.* **282**, 25801 (2007).
10. E. Hur, S. J. Pfaff, E. S. Payne, et al., *PLoS Biol.* **2**, 274 (2004).
11. P. M. Matias, P. Donner, R. Coelho, et al., *J. Biol. Chem.* **275**, 26164 (2000).
12. М. С. Кондратьев, А. А. Самченко, В. М. Комаров и А. В. Кабанов, в сб. *Труды междунаrod. конф. «Математика, компьютер, образование»* (Пушино, 2005), с. 899.
13. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10**, 209 (1989).
14. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10**, 221 (1989).
15. O. Trott and A. J. Olson, *J. Comput. Chem.* **31**, 455 (2010).
16. P. B. Grino, J. E. Griffin, and J. D. Wilson, *Endocrinology* **126** (2), 1165 (1990).
17. R. Abagyan and M. Totrov, *Cur. Opin. Chem. Biol.* **5** (4), 375 (2001).
18. S. Salentin, S. Schreiber, V. J. Haupt, et al., *Nucl. Acids Res.* **43** (W1), W443 (2015).
19. H. L. Strauss and H. M. Pickett, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (25), 7281 (1970).
20. R. Kahn, R. Fourme, D. André, and M. Renaud, *Acta Cryst.* **B29**, 131 (1973).
21. O. Bastiansen, L. Fernholt, H. M. Seip, et al., *J. Mol. Structure* **18** (2), 163 (1973).
22. H. Bojar, K. Maar, and W. Staib, *Urol. Int.* **35** (2), 154 (1980).
23. A. O. Brinkmann, G. G. J. M. Kuiper, W. de Boer, et al., *Steroid Biochem.* **24** (1), 245 (1986).
24. J. Y. Dube, R. R. Tremblay, and P. Chapdelaine, *Horm. Res.* **7** (6), 333 (1976).

## **Investigation of Steroids: “Keys” to Androgen Receptor**

**A.A. Samchenko, V.M. Komarov, and M.S. Kondratyev**

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

In this work, quantum-chemical semiempirical calculations and docking have been used for the analysis of conformational multiplicity of natural and synthetic steroids. The binding of various testosterone isomers and analogs to the androgen receptor is simulated. A special attention is focused on the role of structural and thermodynamic factors in determination of the preferred testosterone isomers that likely contribute to the best interaction of testosterone in complex with the androgen receptor.

*Keywords: testosterone and its analogs, electronic structure, isomers, quantum-chemical calculation, flexible docking, thermodynamic parameters*