

БІААРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 547.792.1:615.012.1

С. В. АДАМЧИК, Д. В. АРСЕНОВ, А. А. ГИЛЕП, М. А. КИСЕЛЬ, А. Л. МИХАЛЬЧУК,
Т. А. СУШКО, С. А. УСАНОВ

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ АРОМАТАЗЫ И ЕЕ НЕСТЕРОИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 20.08.2013)

Наиболее распространенным онкологическим заболеванием женской части населения является рак молочной железы (РМЖ). Помимо хирургических вмешательств, лучевой и химиотерапии важное место в лечении РМЖ занимает вспомогательная (адъювантная) гормональная терапия, базирующаяся на гормонозависимости некоторых разновидностей опухоли [1].

В большинстве случаев РМЖ скорость роста опухоли и характер развития болезни зависят от уровня эстрогенов в крови. Так, связывание стероида с эстрогеновыми рецепторами, локализованными в опухолевых клетках, стимулирует злокачественный рост и деление клеток [1–3]. На этой основе строится антиэстрогенная терапия РМЖ с использованием препаратов, воздействующих либо на рецепторы, либо на процессы биосинтеза женских половых гормонов.

В первом случае применяют конкурентные антагонисты эстрогенов (тамоксифен, фарестон и др.). Их комплексы с рецептором обладают значительно меньшей способностью вызывать эстроген-индуцированную экспрессию генов и таким образом замедляется рост раковых клеток [1]. Однако при этом уровень эстрогенов в организме остается достаточно высоким.

Во втором случае подавление продукции эстрогенов достигается введением ингибиторов каталитической активности ароматазы (СУР19) – фермента семейства цитохромов P450, осуществляющего превращение андрогенов (С19-стероидов), тестостерона и андростендиона в эстрогены (С18-стероиды), эстрадиол и эстрон соответственно (рис. 1).

СУР19 – единственный фермент позвоночных, обладающий способностью катализировать реакцию ароматизации шестичленного цикла А стероидного скелета. Процесс включает три последовательные стадии гидроксирования метильной группы андрогенов в положении С19, по-

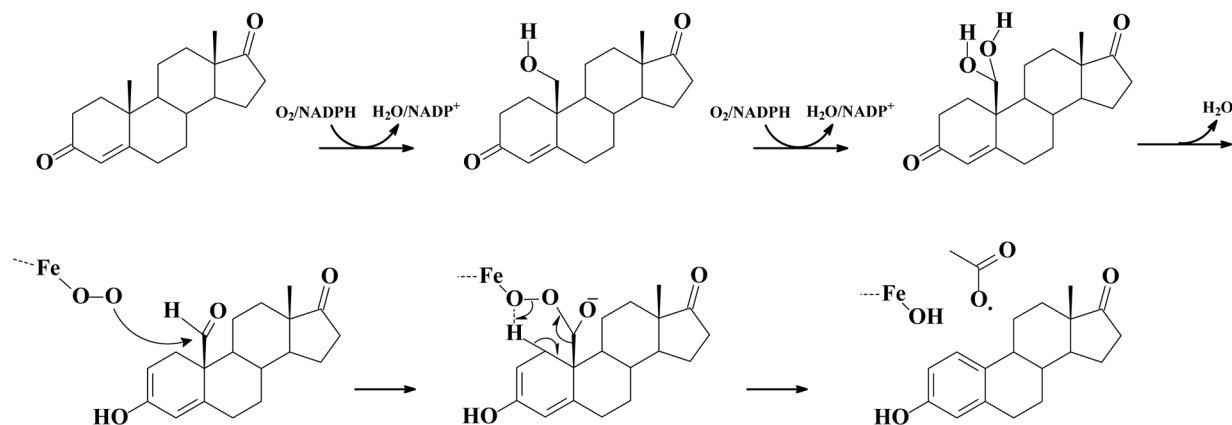


Рис. 1. Реакция превращения андростендиона в эстрон, катализируемая СУР19

сле чего происходит элиминирование окисленной метильной группы и ароматизация А-кольца (рис. 2) [4–6]. На каждой стадии реакции расходуется 1 моль O_2 и 1 моль NADPH.

CYP19 – высококонсервативный белок, присутствующий у всех позвоночных. CYP19 человека кодируется геном *CYP19A1*, расположенным на коротком плече 15-й хромосомы (локус 15q21) [7]. Ген, кодирующий ароматазу – самый длинный среди генов, кодирующих цитохромы P450, вовлеченные в биосинтез стероидов. Кроме этого, к особенностям данного фермента можно отнести то, что ген *CYP19A1* содержит альтернативные промоторы, обеспечивающие тканеспецифичную экспрессию ароматазы [7].

Функционально активный CYP19 является гемопротеидом. В состав полипептидной цепи входит 503 аминокислотных остатка. CYP19 – интегральный мембранный белок, «заякоренный» в мембране эндоплазматического ретикулаума посредством гидрофобной N-концевой последовательности [8].

В 2008 г. расшифрована пространственная структура ароматазы (PDB ID: 3EQM) [9]. Для CYP19 характерен общий для всех цитохромов P450 принцип организации третичной структуры молекулы [9]. Пространственная структура представлена 12 основными α -спиралями и 10 β -складчатыми слоями. Молекула субстрата (андростендиона) располагается в активном центре белка с дистальной стороны по отношению к гему. Боковая цепь остатка Asp309 формирует водородные связи с 3-кетоатомом кислорода молекулы андростендиона (рис. 2).

Во взаимодействие с редокс-партнером (NADPH-цитохром P450 редуктаза) вовлечены аминокислотные остатки, расположенные на проксимальной поверхности белковой глобулы. Исследование профиля гидрофобности позволяет предположить, что во взаимодействии с мембраной принимают участие 21–42, 49–71, 43–48, 72–80 и 450–470 аминокислотных остатка. Первые 20 N-концевых аминокислотных остатков, содержащие сайт гликозилирования, располагаются в лю-

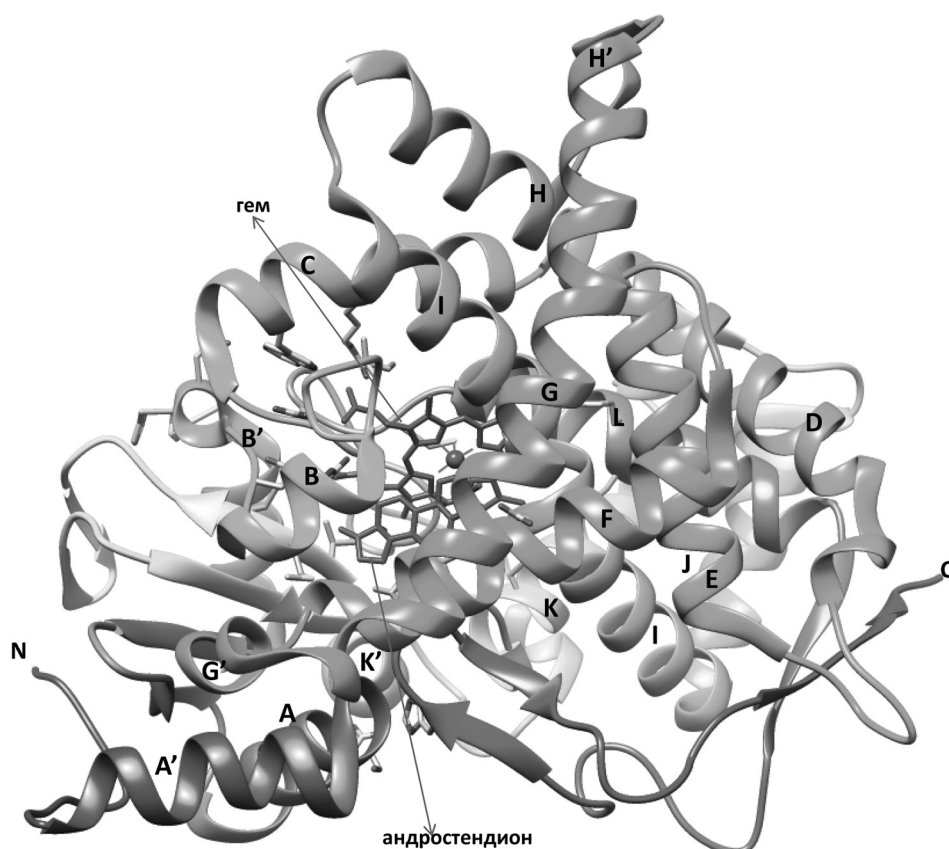


Рис. 2. Пространственная структура ароматазы. Диаграмма построена с помощью программы Chimera с использованием координат, приведенных в Protein Data Base (3EQM). N и C указывают N- и C-концевые последовательности ароматазы. α -Спиральные участки обозначены латинскими буквами от А до L, а элементы β -складчатой структуры – цифрами от 1 до 10

минальном пространстве. Анализ пространственной структуры CYP19 продемонстрировал, что во взаимодействие с мембраной задействованы A"-спираль, частично A-спираль, а также транс-мембранный участок, не имеющий вторичной и третичной структуры, содержащий аминокислотные остатки 21–42. Остатки аргинина и триптофана Arg64, Arg79, Arg86, Trp67 Trp88, Trp239 располагаются на границе липид-белок и обеспечивают поступление (выход) стероидов в (из) липидный бислой мембраны в непосредственной близости от F-G-спиралей и $\beta 8$ – $\beta 9$ петли.

Активный центр ароматазы располагается дистально по отношению к гему и погружен внутрь белковой глобулы. Андростендион ориентирован в активном центре молекулы таким образом, что β -заместители атомов углерода стероидного остова направлены в сторону гемовой группы, а атом углерода метильной группы в положении 19 располагается на расстоянии 4,0 Å от атома железа гема. Атом кислорода субстрата в 17-кето положении располагается на расстоянии 2,8 Å от атома азота амидогруппы Met374, что обеспечивает возможность эффективно принимать протон и образовывать водородную связь. Атом кислорода кетогруппы лиганда в положении 3 находится на расстоянии 2,6 Å от атома кислорода карбоксильной группы боковой цепи Asp309, что также обеспечивает возможность протонирования и формирования водородной связи. Геометрия описанных водородных связей такова, что атом кислорода кетогруппы в положении 3 андростендиона и атом кислорода молекулы воды располагаются в плоскости карбоксильной группы. Более того, данная молекула воды располагается на расстоянии 3,6 Å от гуанидиновой группы боковой цепи Arg192, которая солевыми мостиками соединяется с Glu483. Таким образом, две молекулы воды соединены водородными связями между собой и с гидроксильной группой боковой цепи Ser478, поставляющей протон атому азота в положении 1 имидазольного фрагмента остатка His480, длина связи 2,9Å. Боковая цепь Ser478 через эти две молекулы воды соединена с Arg192 слабой водородной связью длиной 3,4Å. Ключевую роль в формировании пространственной структуры активного центра молекулы CYP19 играет Pro308, обеспечивающий образование изгиба в I-спирали, необходимого для сближения с активным центром молекулы (рис. 3) [9].

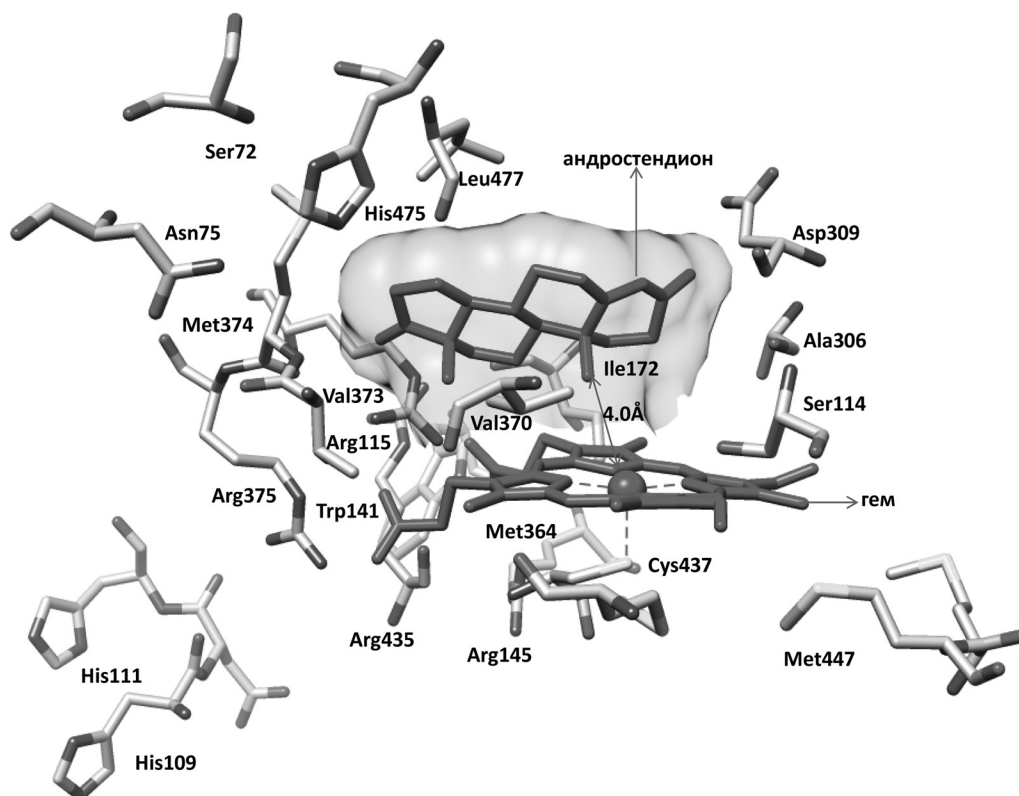


Рис. 3. Субстрат-связывающий центр ароматазы PDB ID : 3EQM. Приведены аминокислотные остатки, участвующие в формировании гидрофобного кармана для субстрата, и остатки, которые непосредственно фиксируют стероид в активном центре фермента. Указано расстояние от атома углерода C19 стероида до атома железа гема

Область связывания субстрата комплементарна молекуле андростендиона, формируется плотно упакованными гидрофобными аминокислотными остатками различных участков полипептидной цепи (I-спираль, F-спираль, В'-С петля, К-β3 петля, β8–β9 петля). Наличие специфических гидрофобных взаимодействий обеспечивает правильную ориентацию стероидной молекулы и соответственно корректное расположение метильной группы в положении 19 по отношению к железу гема. Объем активного центра молекулы составляет менее 400 \AA^3 , что значительно меньше, чем у CYP3A4 и CYP2D6, ферментов, участвующих в метаболизме различных ксенобиотиков. В нижней части области связывания субстрата открывается канал поступления субстрата, соединяющий область связывания субстрата с поверхностью белка. Несмотря на то, что данный канал слишком узкий для поступления субстрата, полагают, что перемещение субстрата и выход продукта обеспечиваются за счет подвижности участков третичной структуры, окружающей канал.

Несмотря на установление пространственной структуры, многие аспекты реакций, катализируемых ароматазой, до настоящего момента недостаточно изучены. Детальное представление о механизме взаимодействия субстратов и ингибиторов с активным центром фермента является необходимым условием для разработки новых селективных ингибиторов ароматазы. Ценная информация может быть получена из анализа взаимоотношений «структура–активность» при действии ингибиторов, полученных эмпирическим путем.

Ингибиторы ароматазы принято делить на 3 типа: обратимые (конкурентные) ингибиторы I и II типа и необратимые ингибиторы. Деление основано на различных механизмах связывания ингибитора с CYP19, что характеризуется изменением УФ-спектра поглощения образующегося комплекса. Ингибиторы I типа за счет связывания в области субстрат-связывающего центра вызывают сдвиг полосы *Soret* в более коротковолновую область (с 420 на 390 нм), ингибиторы II типа вызывают батохромный сдвиг за счет координационного связывания гетероатома ингибитора с железом гема [10]. Все нестероидные ингибиторы ароматазы (НИА) относятся ко II типу [11]. Ингибиторы третьего типа ковалентно связываются с ароматазой, необратимо блокируя каталитическую часть фермента.

Началом исследований в области НИА послужило открытие ингибиторной активности у противосудорожного препарата аминоглутетимида I [12]. Однако низкая селективность и наличие нежелательных побочных эффектов [13, 14] привели к необходимости поиска более эффективных НИА (рис. 4).

Второе поколение НИА берет начало с разработки компанией Novartis фадрозолом II [15]. В испытаниях *in vivo* фадрозол показал в 1000 раз большую селективность по сравнению с аминоглутетимидом [16].

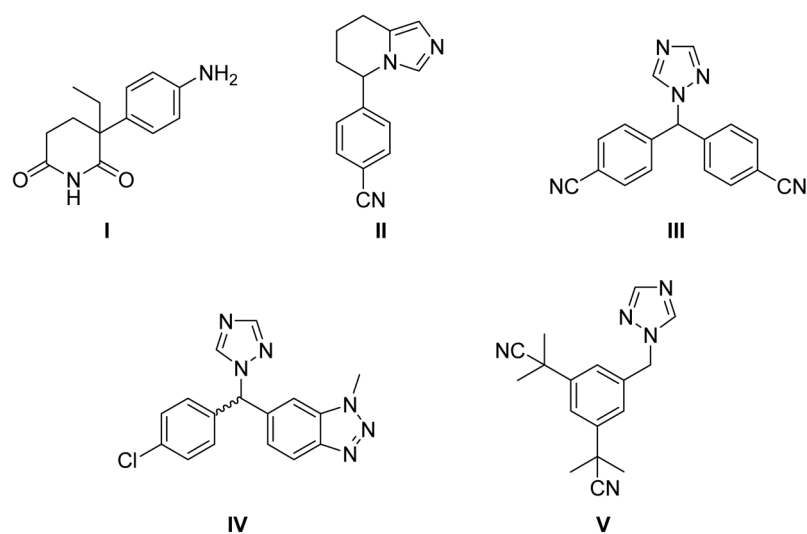


Рис. 4. Ингибиторы ароматазы, вошедшие в медицинскую практику как антиэстрогены

Наиболее высокой селективностью и ингибиторной активностью обладают препараты третьего поколения – производные триазола: летрозол **III**, ворозол **IV**, анастрозол **V** (рис. 3). Так, для анастрозола концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) составляет 15 нМ. Исследования анастрозола *in vitro* свидетельствуют об отсутствии в терапевтических дозах нежелательных эффектов на другие цитохромы P450: 20,22-десмолазу (CYP11A1), 11 β -гидроксилазу (CYP11B1), альдостеронсинтазу (CYP11B2), 17 α -гидроксилазу (CYP17A1) и ланостерин-14 α -деметилазу (CYP51A1) [17].

Разработанный компанией Janssen ворозол **IV** в экспериментах *in vitro* проявляет в 1300 раз большую селективность по сравнению с аминоглутетимидом I [18].

Производимый компанией Novartis летрозол проявляет высокую селективность при низких терапевтических дозах. Так, в экспериментах *in vitro* IC_{50} летрозола в отношении продукции прогестерона и кортикостерона оказалась в 17500 раз, а в отношении продукции альдостерона в 10500 раз большей, чем в отношении эстрогенов. В испытаниях *in vivo* доза летрозола, в 1000 раз превышающая необходимую для ингибирования ароматазы, не оказывает существенного влияния на естественную продукцию альдостерона, кортикостерона, андростендиона, тестостерона, прогестерона и 17 α -гидроксипрогестерона корой надпочечников [19–23].

Успехи при внедрении в медицинскую практику анастрозола и летрозола послужили причиной для поиска и разработки структурных аналогов и производных данных соединений.

На базе структурного скелета бис-4-цианофенилметана синтезирован ряд аналогов летрозола, содержащих пятичленные гетероциклы (имидазолы, триазолы, тетразолы) и обладающих высокой ингибиторной активностью [24] (рис. 5). В частности, тетразольное производное **VIa** в экспериментах *in vitro* проявляет на порядок большую ингибиторную активность по сравнению с летрозолом ($IC_{50} = 1$ нМ и 11 нМ соответственно). Фтор-производное летрозола **VIb**, которое по способности ингибировать ароматазу в экспериментах *in vitro* сравнимо с летрозолом ($IC_{50} = 13$ нМ), в экспериментах *in vivo* оказалось в 10 раз более активным (эффективная доза в эксперименте по андростендион-индуцированной гипертрофии матки у крыс $ED_{50} = 0,1–0,3$ мкг/кг, у летрозола 1–3 мкг/кг) [24].

Производные 4-[(1,2,3-триазол-1-ил)метил]бензонитрила, содержащие арильные и алкильные заместители в положении 4 гетероциклического фрагмента **VIc**, **VIId**, **XIa**, несмотря на высокие концентрации полуингибирования, проявили существенную антипролиферативную активность: в частности, у производного **VIId** влияние на пролиферацию клеток РМЖ линии H295R оказалось в несколько раз более выраженным, чем у летрозола [25, 26].

Производные бензидрилтриазола и 4-[(1,2,4-триазол-1-ил)метил]бензонитрила, сочлененные посредством метиленовой цепочки (углеводородный линкер) с *n*-бензонитрилом **VIe**, **VII**, **VIII**, в отдельных случаях демонстрируют достаточно высокую активность. Так, для соединений **VIe**, **VII** и **VIII** определены IC_{50} , которые оказались равны 3044, 3,8 и 0,12 нМ соответственно [27, 28]. Схожие по структуре соединения **IX** и **X** обладают относительно невысокой активностью ($IC_{50} = 180$ и 190 нМ) [29].

В ряду замещенных имидазолил- и триазолилцианофенилметанов **XI** для производных **XIb** и **XIc** концентрации полуингибирования равны 2 и 0,15 нМ [24, 26]. Среди производных бензофурил(фенил)метил-1,2,4-триазолов и пиридинов наиболее активными оказались соединения **XII** и **XIII** ($IC_{50} = 10$ и 44 нМ соответственно) [30] (рис. 5).

Ингибиторной активностью, сопоставимой с активностью летрозола, обладают имидазолилные производные **XIV** и **XV** ($IC_{50} = 3,0$ и 7,7 нМ) [31].

Сильными ингибиторами ароматазы являются N-замещенные (арил)(метиларил)азолы и азины **XVI–XX** [32–36]. Так, N-замещенные азол **XVI** и азин **XXb** ингибируют ароматазу уже в пикомольных количествах ($IC_{50} = 0,13$ и 0,038 нМ) [35].

Исследования в области структурных аналогов анастрозола позволили обнаружить соединения **XXI**, **XXIIa**, **b** (рис. 6), эффективно подавляющие активность CYP19 с концентрацией полуингибирования 2,3; 0,5 и 0,1 нМ соответственно [26, 37, 38] (рис. 6).

Кроме азотсодержащих гетероциклов антиэстрогенная (в том числе и ингибиторная активность по отношению к ароматазе) была обнаружена у флавонов, изофлавонов и их производных

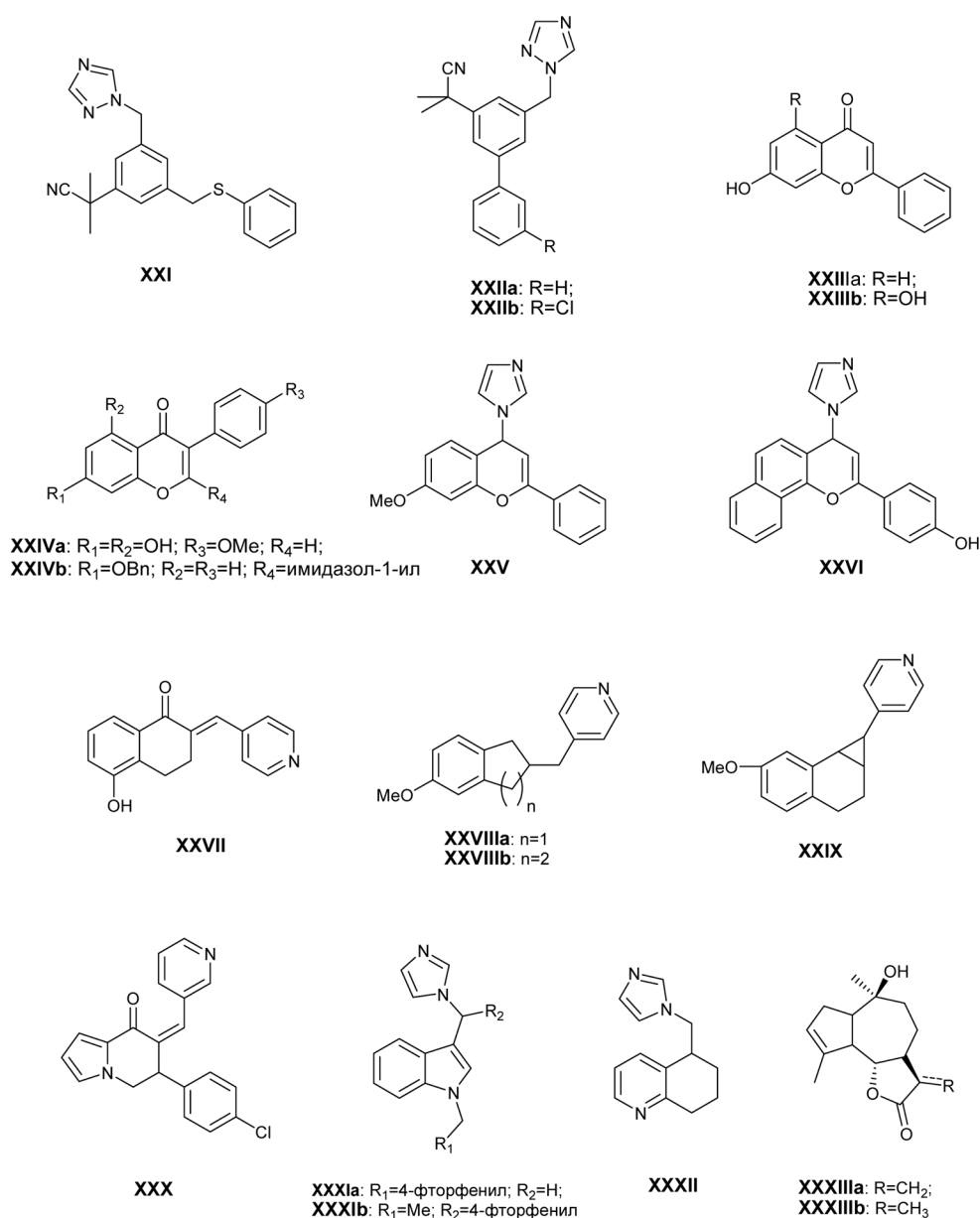


Рис. 6. Ингибиторы ароматазы разных классов

тазу [48–50]. Для соединения **XXIX** $IC_{50}=61$ нМ [50]. Среди других соединений со схожей структурой следует отметить производное индолизинона **XXX** ($IC_{50}=111$ нМ) [51].

Высокая ингибиторная активность обнаружена у производных индола **XXXIa, b** ($IC_{50} = 71,8$ и 57 нМ) [52, 53] и имидазольных производных тетрагидрохинолинов, наиболее активным из которых является соединение **XXXII** ($IC_{50} = 160$ нМ) [54].

Среди прочих природных соединений ароматазу ингибируют некоторые сесквитерпеновые лактоны [55, 56]. Наибольшую активность проявил 10-эпи-8-деокикумамбрин В, **XXXIIIa**, и его восстановленное производное **XXXIIIb** ($IC_{50} = 7000$ и 2000 нМ) [56].

Суммируя представленные данные, можно утверждать, что наиболее эффективными ингибиторами ароматазы являются соединения, содержащие в составе молекулы азольные и азиновые гетероциклические фрагменты. Многие из них, обладающие высоким ингибирующим действием по отношению к ароматазе, на сегодняшний день не нашли своего фармакологического применения в отличие от летрозолола, анастрозолола, фадрозолола и др. Вероятно, это связано с хронологией их открытия и с тем, что для представленных в обзоре высокоактивных соединений пока

еще полностью не определены фармакологические свойства и специфичность действия по отношению к ароматазе как в предклинических, так и клинических исследованиях.

Можно рассчитывать, что изложенные в обзоре литературные данные о структурно-функциональных особенностях ароматазы и ее ингибиторов будут учтены при последующем компьютерном дизайне новых высокоэффективных лекарственных средств для терапии РМЖ и других гормонозависимых злокачественных новообразований.

Литература

1. Pietras R. J. // *Oncologist*. 2006. Vol. 11. N 7. P. 704–717.
2. Herynk M. H., Fuqua S. A. W. // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. N 6. P. 869–898.
3. Speirs V. // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. N 24. P. 9055.
4. Simpson E. R., Mahendroo M. S., Means G. D., Kilgore M. W., Hinshelwood M. M., Graham-Lorence S., Amarneh B., Ito Y., Fisher C. R., Michael M. D., Mendelson C. R., Bulun S. E. // *Endocr. Rev.* 1994. Vol. 15. N 3. P. 342–355.
5. Akhtar M., Njar V. C., Wright J. N. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993. Vol. 44. N 4–6. P. 375–387.
6. Means G. D., Mahendroo M. S., Corbin C. J., Mathis J. M., Powell F. E., Mendelson C. R., Simpson E. R. // *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264. N 32. P. 19385–19391.
7. Simpson E. R. // *Semin. Reprod. Med.* 2004. Vol. 22. N 1. P. 11–23.
8. Shimosawa O., Sakaguchi M., Ogawa H., Harada N., Mihara K., Omura T. // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. N 28. P. 21399–21402.
9. Ghosh D., Griswold J., Erman M., Pangborn W. // *Nature*. 2009. Vol. 457. N 7226. P. 219–223.
10. Cole P. A., Robinson C. H. // *J. Med. Chem.* 1990. Vol. 33. N 11. P. 2933–2942.
11. Recanatini M., Cavalli A., Valenti P. // *Med. Res. Rev.* 2002. Vol. 22. N 3. P. 282–304.
12. Chakraborty J., Hopkins R., Parke D. V. // *Biochem. J.* 1972. Vol. 130. N 1. P. 19–20.
13. Pittman J. A., Brown R. W. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1966. Vol. 26. N 9. P. 1014–1016.
14. Murray M., Cantrill E., Farrell G. C. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. Vol. 265. N 1. P. 477–481.
15. Steele R. E., Mellor L. B., Sawyer W. K., Wasvary J. M., Browne L. J. // *Steroids*. 1987. Vol. 50. N 1–3. P. 147–161.
16. Browne L. J., Gude C., Rodriguez H., Steele R. E., Bhatnager A. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. N 2. P. 725–736.
17. Plourde P. V., Dyroff M., Dukes M. // *Breast Cancer Res. Treat.* 1994. Vol. 30. N 1. P. 103–111.
18. Wouters W., De Coster R., Krekels M., van Dun J., Beerens D., Haelterman C., Raeymaekers A., Freyne E., Van Gelder J., Venet M., Janssen P. A. J. // *J. Steroid Biochem.* 1989. Vol. 32. N 6. P. 781–788.
19. Bhatnagar A. S., Hausler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1990. Vol. 37. N 6. P. 1021–1027.
20. Bisagni G., Cocconi G., Scaglione F., Fraschini F., Pfister C., Trunet P. F. // *Ann. Oncol.* 1996. Vol. 7. N 1. P. 99–102.
21. Iveson T. J., Smith I. E., Ahern J., Smithers D. A., Trunet P. F., Dowsett M. // *Cancer Res.* 1993. Vol. 53. N 2. P. 266–270.
22. Demers L. M. // *Breast Cancer Res. Treat.* 1994. Vol. 30. N 1. P. 95–102.
23. Bajetta E., Zilembo N., Dowsett M., Guillevin L., Di Leo A., Celio L., Martinetti A., Marchiano A., Pozzi P., Stani S., Bichisao E. // *Eur. J. Cancer*. 1999. Vol. 35. N 2. P. 208–213.
24. Lang M., Batzl C., Furet P., Bowman R., Hausler A., Bhatnagar A. S. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993. Vol. 44. N 4–6. P. 421–428.
25. Doiron J., Soultan A. H., Richard R., Toure M. M., Picot N., Richard R., Cuperlovic-Culf M., Robichaud G. A., Touaibia M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. N 9. P. 4010–4024.
26. Jackson T., Woo L. W., Trusselle M. N., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. // *ChemMedChem*. 2008. Vol. 3. N 4. P. 603–618.
27. Wood P. M., Woo L. W., Thomas M. P., Mahon M. F., Purohit A., Potter B. V. // *ChemMedChem*. 2011. Vol. 6. N 8. P. 1423–1438.
28. Wood P. M., Woo L. W., Humphreys A., Chander S. K., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 94. N 1–3. P. 123–130.
29. Karjalainen A., Kalapudas A., Sodervall M., Pelkonen O., Lammintausta R. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000. Vol. 11. N 2. P. 109–131.
30. Saberi M. R., Vinh T. K., Yee S. W., Griffiths B. J., Evans P. J., Simons C. // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. N 3. P. 1016–1022.
31. Furet P., Batzl C., Bhatnagar A., Francotte E., Rihs G., Lang M. // *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36. N 10. P. 1393–1400.
32. Okada M., Yoden T., Kawaminami E., Shimada Y., Kudoh M., Isomura Y., Shikama H., Fujikura T. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1996. Vol. 44. N 10. P. 1871–1879.
33. Okada M., Yoden T., Kawaminami E., Shimada Y., Kudoh M., Isomura Y. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1997. Vol. 45. N 2. P. 333–337.
34. Okada M., Yoden T., Kawaminami E., Shimada Y., Kudoh M., Isomura Y. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1997. Vol. 45. N 3. P. 482–486.
35. Okada M., Yoden T., Kawaminami E., Shimada Y., Kudoh M., Isomura Y. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1997. Vol. 45. N 8. P. 1293–1299.

36. Wood P. M., Woo L. W., Labrosse J. R., Thomas M. P., Mahon M. F., Chander S. K., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. // *ChemMedChem*. 2010. Vol. 5. N 9. P. 1577–1593.
37. Woo L. W., Jackson T., Putey A., Cozier G., Leonard P., Acharya K. R., Chander S. K., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 5. P. 2155–2170.
38. Jackson T., Woo L. W., Trusselle M. N., Chander S. K., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. // *Org. Biomol. Chem.* 2007. Vol. 5. N 18. P. 2940–2952.
39. Kellis J. T., Jr., Vickery L. E. // *Science*. 1984. Vol. 225. N 4666. P. 1032–1034.
40. Martin P. M., Horwitz K. B., Ryan D. S., McGuire W. L. // *Endocrinology*. 1978. Vol. 103. N 5. P. 1860–1867.
41. Setchell K. D., Borriello S. P., Hulme P., Kirk D. N., Axelson M. // *Am. J. Clin. Nutr.* 1984. Vol. 40. N 3. P. 569–578.
42. Campbell D. R., Kurzer M. S. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993. Vol. 46. N 3. P. 381–388.
43. Pelissero C., Lenczowski M. J., Chinzi D., Davail-Cuisset B., Sumpter J. P., Fostier A. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1996. Vol. 57. N 3-4. P. 215–223.
44. Ibrahim A. R., Abul-Hajj Y. J. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1990. Vol. 37. N 2. P. 257–260.
45. Pouget C., Fagnere C., Basly J. P., Habrioux G., Chulia A. J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. N 20. P. 2859–2861.
46. Yahiaoui S., Pouget C., Buxeraud J., Chulia A. J., Fagnere C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. N 6. P. 2541–2545.
47. Yahiaoui S., Pouget C., Fagnere C., Champavier Y., Habrioux G., José Chulia A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. N 20. P. 5215–5218.
48. Bayer H., Batzl C., Hartmann R. W., Mannschreck A. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. N 9. P. 2685–2691.
49. Hartmann R. W., Bayer H., Grun G. // *J. Med. Chem.* 1994. Vol. 37. N 9. P. 1275–1281.
50. Hartmann R. W., Bayer H., Grun G., Sergejew T., Bartz U., Mitrenga M. // *J. Med. Chem.* 1995. Vol. 38. N 12. P. 2103–2111.
51. Auvray P., Sourdain P., Moslemi S., Seralini G. E., Sonnet P., Enguehard C., Guillon J., Dallemagne P., Bureau R., Rault S. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999. Vol. 70. N 1–3. P. 59–71.
52. Le Borgne M., Marchand P., Delevoye-Seiller B., Robert J. M., Le Baut G., Hartmann R. W., Palzer M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. Vol. 9. N 3. P. 333–336.
53. Le Borgne M., Marchand P., Duflos M., Delevoye-Seiller B., Piessard-Robert S., Le Baut G., Hartmann R. W., Palzer M. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1997. Vol. 330. N 5. P. 141–145.
54. Jacobs C., Frotscher M., Dannhardt G., Hartmann R. W. // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. N 9. P. 1841–1851.
55. Blanco J. G., Gil R. R., Alvarez C. I., Patrilo L. C., Genti-Raimondi S., Flury A. // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 409. N 3. P. 396–400.
56. Blanco J. G., Gil R. R., Bocco J. L., Meragelman T. L., Genti-Raimondi S., Flury A. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 297. N 3. P. 1099–1105.

S. V. ADAMCHIK, D. V. ARSENOV, A. A. GILEP, M. A. KISEL, A. L. MIKHAL'CHUK, T. A. SUSHKO, S. A. USANOV

STRUCTURE, FUNCTION AND NON-STEROIDAL INHIBITORS OF AROMATASE

Summary

The analysis of the structure and function of aromatase (SYP19) – enzyme from the family of cytochrome P-450 that catalyzes the aromatization of six-membered ring A of the steroidal skeleton, namely transformation of androgens into estrogens peripheral and tumor tissues in the body, has been performed, and data in its non-steroidal inhibitors have been summarized.