

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН КАПСАИЦИНОМИМЕТИКОВ В ПОИСКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Пирштук А. М., Лахвич Ф. Ф.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра биоорганической химии
г. Минск

Ключевые слова: капсаицин, рецептор TRPV1, рецептор PPAR gamma, молекулярный докинг.

Резюме. В данной работе при помощи молекулярного моделирования были получены различные структуры капсаициномиметиков, обладающие большим сродством к рецептору, чем первоначальный капсаицин.

Resume. In this work different structure of capsaicinomimetics have obtained using molecular modeling which have a greater affinity for the receptor than the original capsaicin.

Актуальность.

Варьирование структуры субстрата, обладающего лекарственным действием, может привести к получению веществ с более выраженной биологической активностью, отсутствием побочного действия, лучшей биодоступностью и эффективностью. Предсказать наиболее выгодное взаимное положение субстрата и лиганда для образования устойчивого комплекса без особых временных и материальных затрат можно с помощью молекулярного дизайна (*in silico*).

Цель: дизайн капсаиномиметиков с целью разработки новых методов получения биологически активных веществ.

Задачи:

1. Дизайн структуры капсаициномиметиков обладающих оптимальными свойствами для разработки потенциальных лекарственных средств.
2. Изучение зависимости «структура-биологическая активность» капсаициномиметиков *in silico*.
3. Создание модели для скрининговых исследований капсаициномиметиков на биологическую активность.
4. Подбор эффективных синтетических схем получения капсаициномиметиков, обладающих оптимальными свойствами для разработки новых лекарственных средств.

Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью специализированных химических программ, таких как банк данных 3D структур Protein Data Bank (PDB) и программа для молекулярного моделирования Molecular Docking server

Результаты и их обсуждение. Известно, что стручковый перец, содержащий алкалоид капсаицин, обладает обжигающим, согревающим и обезболивающим действием. Этот эффект обуславливается взаимодействием капсаицина с ванилоидным рецептором типа TRPV1. Анализ литературы показал, что в последнее время капсаицин рассматривают и как вещество, обладающее противоопухолевым действием. Было установлено, что механизм противоопухолевого действия в ряде

случаев объясняется апоптозом опухолевых клеток при активации так называемых глицановых рецепторов типа PPARgamma [1]. Ранее нами была изучена зависимость биологической активности капсаициномиметиков от структуры [2]. В ходе данной работы были смоделированы взаимодействия капсаицина с различными видами рецепторов TRPV1 и PPAR gamma. Наилучшие результаты и их сравнение представлены в таблице 1.

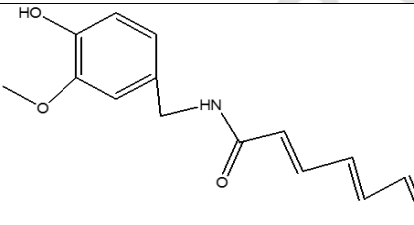
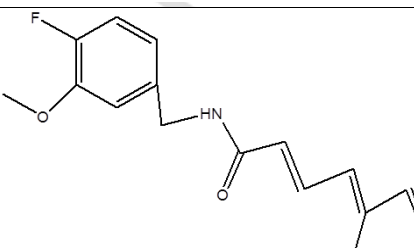
Таблица 1. Сравнение взаимодействия капсаицина с рецепторами типа TRPV1 и PPAR gamma

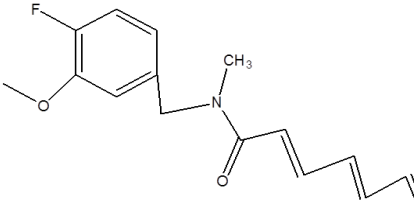
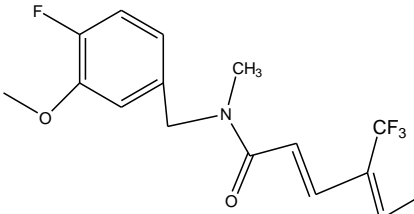
Рецептор	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
TRPV1	-6,52 kcal/mol	16,72 uM
TRPV1	-5,42 kcal/mol	107,28 uM
PPAR gamma	-6,86 kcal/mol	9,42 uM
PPAR gamma	-6,73 kcal/mol	11, 72 uM

В рамках дизайна структуры капсаициномиметиков нами был выбран наиболее прочный комплекс капсаицина с рецептором PPAR gamma.

Проанализировав множество структур капсаициномиметиков, мы пришли к выводу, что увеличению энергии связывания лиганда и рецептора способствовали введение в структуру капсаицина системы кратных связей в различных положениях, замена одних функциональных групп на другие, изменение их положения, а также введение новых групп. В таблице 2 представлены лишь наилучшие результаты докинга, которые привели к увеличению энергии связывания.

Таблица 2. Лучшие взаимодействия капсаицина с рецептором PPAR gamma

Структура	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-6,95 kcal/mol	8,07 uM
	-8,50 kcal/mol	585,44 nM

	-8,99 kcal/mol	258,92 nM
	-9,67 kcal/mol	82,02 nM

Таким образом, при изменении структуры капсаицина, было установлено, что введение системы кратных связей, замена гидроксильной группы бензольного кольца на фтор, введение электронно-акцепторных заместителей в ацильный фрагмент, а также замена амидного на α -иминокарбонильный фрагмент повышают энергию связывания лиганда с субстратом [5].

Выбор той или иной функциональной группы для варьирования структуры проведен на основе анализа литературных данных. Так, известно, что фтор является изостером гидроксильной группы, что часто используется при получении новых лекарственных средств [3]. Также известно, что при получении пептидомиметиков используется замена водорода на метильную группу в структуре пептида [4]. Данные способы замены функциональных групп были использованы в ходе исследования с целью получения аналогов капсаицина, которые обладают большей энергией связывания при взаимодействии с рецептором, чем сам капсаицин.

Следующий этап работы включал дизайн и дальнейшее исследование на биологическую активность легкодоступных производных капсаицина.

Известно, что фрагмент гераниола легко вводится в структуру капсаицина [5]. Поэтому нами был проведен дизайн капсаициномиметиков с базовым гераниольным фрагментом. «Начальная» структура, которая была получена в [6], показала хорошие значения энергии связывания, а именно 7,44 kcal/mol (рис. 1).

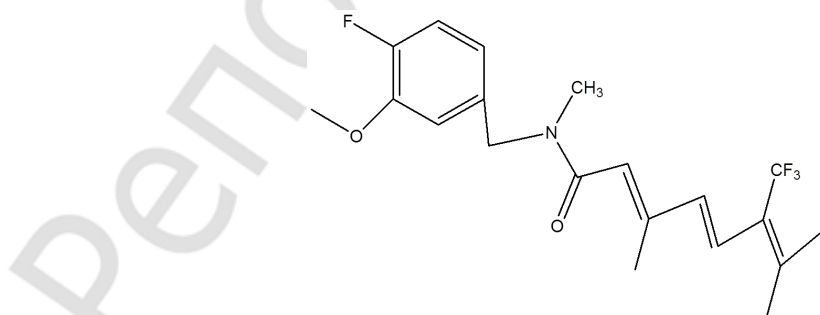


Рис. 1 – Производное капсаицина на основе гераниольного ацильного фрагмента

Модификация «начальной» гераниольной структуры (введение фрагментов, показавших свою эффективность в предыдущей части работы) привело к лиганду, который показал в докинге очень хороший результат, а именно энергию связывания -8,89 kcal/mol (рис. 2).

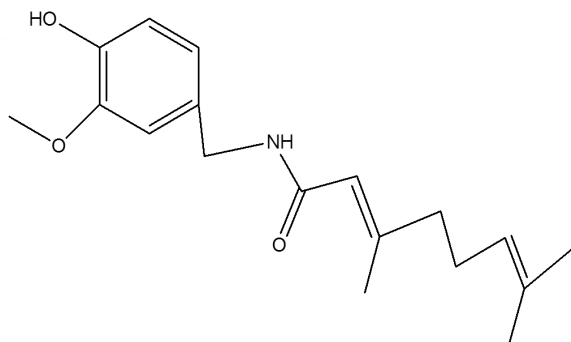


Рис. 2 – Производное капсаицина на основе гераниольного ацильного фрагмента с заменой и введением функциональных групп

Выводы:

1. Активность проанализированных веществ по отношению к капсаициновым рецепторам зависит от природы и взаимного положения функциональных групп.
2. Капсаициномиметиками, обладающими наибольшим сродством к рецептору, являются производные капсаицина со фтором в бензольном кольце и электроноакцепторными заместителями в ацильном фрагменте.
3. Для синтеза потенциальных капсаициномиметиков с ацильным фрагментом хорошим субстратом является гераниол.
4. Рассмотренная серия капсаициномиметиков представляет потенциальный интерес при разработке новых лекарственных препаратов.

Литература

- 1) Capsaicin, a spicy component of hot pepper, induces apoptosis by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma in HT-29 human colon cancer cells. / Kim CS, Park WH, Park JY, Kang JH, Kim MO, Kawada T, Yoo H, Han IS, Yu R // J. Med. Food. - 2004. – P 267-273.
- 2) Пирштук, А. Изучение зависимости структура - биологическая активность капсаициномиметиков в поиске новых лекарственных средств / А.М. Пирштук, Ф.Ф. Лахвич // // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2018: материалы 72 Межд. научно-практич. конференции студентов и молодых ученых, Минск, 2018г. / БГМУ; редкол.: Д.А. Соловьев [и др.]. – Мн, 2018. – С. 286–289.
- 3) Dennis A Smith, Metabolism, Pharmacokinetics and Toxicity of Functional Groups Dennis A Smith / Dennis A Smith . – RSC Drug Discovery – 2010. – P. 480-481.
- 4) Andrew Abell, Advances in amino acid mimetics and peptidomimetics / Andrew Abell. – Journal of the American Chemical Society. – 1999. – Vol. 2. – P. 248.
- 5) Antibacterial activity of Capsicum annum extract and synthetic capsaicinoid derivatives against Streptococcus mutans / Moema Mocaiber Peralva Santos, Olney Vieira-da-Motta, Ivo Jose Curcino Vieira [et al] // J. Nat. Med. - 2012. – V.66. – P. :354–356