

Изучение зависимости структура биологическая активность капсаициномиметиков в поиске новых лекарственных средств

Пиршук Анастасия Михайловна

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат химических наук, доцент Лахвич Федор Федорович, Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Введение

Известно, что препараты на основе Капсаицина и его миметиков обладают противомикробной, противовоспалительной, противовирусной и противоопухолевой активностью. При этом основное действие проявляется при взаимодействии с т.н. капсаициновым рецептором TrpV1. Механизм противоопухолевого действия в ряде случаев объясняется апоптозом опухолевых клеток при активации т.н. глутаматных рецепторов (типа PPARgamma). Варьирование природы заместителей и их взаимного расположения, а также подбор эффективных синтетических схем получения активных веществ из доступного сырья способствует разработке новых лекарственных средств группы капсаициномиметиков

Цель исследования

Дизайн структуры и изучение зависимости активности от строения аналогов Капсаицина

Материалы и методы

Дизайн структур выполнен с помощью специализированных химических программ. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver.

Результаты

Был проведен молекулярный дизайн соединений, которые являются миметиками Капсаицина. Варьирование структуры включало изменение структуры аминного и ацильного фрагментов. В частности, в качестве аналога Капсаицина были предложены структуры с заменой гидроксильной группы на изостеричный фтор, сдвигом системы кратных связей, переносом заместителей на атом азота, и пр. В рамках дизайна также учитывали доступность возможных предшественников целевых структур и относительную простоту синтеза. Для предложенных структур изучена зависимость структура-биологическая активность *in silico* с использованием программы молекулярного докинга Dockingserver. Установлено, что 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. Наибольшая энергия связывания показана для (2E,4Z,6E)-N,8-диметил-4-(трифторметил)-N-(4-фтор-3-метоксибензил)нона-2,4,6-триенамида (9,67 Kcal/mol; $K_i = 82.02$ nM). Высокая энергия связывания получена также для синтетически легкодоступных производных на основе гераниольного ацильного фрагмента.

Выводы

Активность проанализированных веществ по отношению к капсаициновым рецепторам зависит от природы и взаимного положения функциональных групп. Наибольшее связывание с рецептором характерно для миметиков с фтором в бензольном кольце и электронно-акцепторными заместителями в ацильном фрагменте. Гераниол является удобным субстратом в синтезе ацильного фрагмента потенциальных капсаициномиметиков. Рассмотренная серия капсаициномиметиков представляет потенциальный интерес при разработке новых лекарственных препаратов.