

А. М. Пириштук

## ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА - БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАПСАИЦИНОМИМЕТИКОВ В ПОИСКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич

Кафедра биоорганической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**Резюме.** В данной работе изучена зависимость структура-биологическая активность капсаицина и его производных при помощи молекулярного моделирования.

**Ключевые слова:** капсаицин, рецептор, молекулярный докинг, противоопухолевая активность.

**Resume.** The structure-biological activity dependence of capsaicin and its derivatives in molecular docking modeling have been studied.

**Keywords:** antitumor activity, capsaicin, molecular docking, receptor

**Актуальность.** С помощью молекулярного моделирования (*in silico*) можно предсказать наиболее выгодную конформацию, при которой образуется устойчивый комплекс рецептор-лиганд и взаимное положение субстрата и лиганда. Это уменьшит количество веществ для исследования *in vitro*, а следовательно снизит временные и материальные затраты.

В нашем исследовании была изучена зависимость противоопухолевой активности капсаицина от природы функциональных групп и кратных связей *in silico* для последующей разработки новых лекарственных средств.

**Цель:** дизайн структуры и изучение зависимости биологической активности от строения у аналогов капсаицина.

### **Задачи:**

5. Дизайн структуры производных капсаицина, обладающих наибольшим сродством к рецептору.

6. Изучение зависимости «структура-биологическая активность» капсаицина и его производных *in silico*.

7. Создание модели для скрининговых исследований производных капсаицина на биологическую активность.

8. Подбор эффективных синтетических схем получения активных веществ из доступного сырья для разработки новых лекарственных средств группы капсаициномиметиков.

**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 PPAR $\gamma$  [1]. В ходе работы были смоделированы взаимодействия капсаицина с различными видами рецепторов TRPV1 и PPAR  $\gamma$ . Наилучшие результаты и их сравнение представлены в таблице 1.

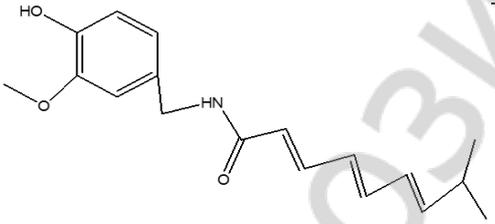
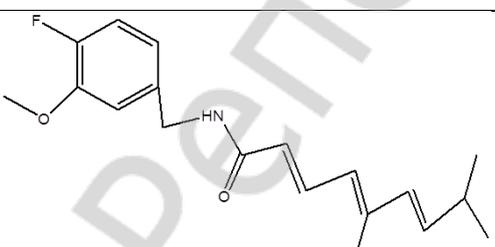
**Таблица 1.** Сравнение взаимодействия капсаицина с рецепторами типа TRPV1 и PPAR  $\gamma$

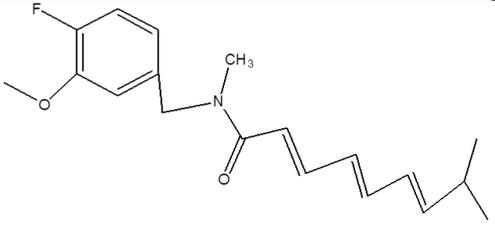
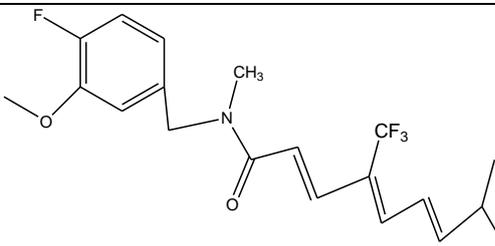
Рецептор	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
TRPV1	-6,52 kcal/mol	16,72 $\mu$ M
PPAR $\gamma$	-6,86 kcal/mol	9,42 $\mu$ M

Так как капсаицин образует более прочный комплекс с рецептором PPAR  $\gamma$ , последний был выбран для дальнейших взаимодействий.

Во время исследования нами было проанализировано 102 структуры капсаициномиметиков. При этом варьировали структуру капсаицина: введение 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 $\mu$ M
	-8,50 kcal/mol	585,44 nM

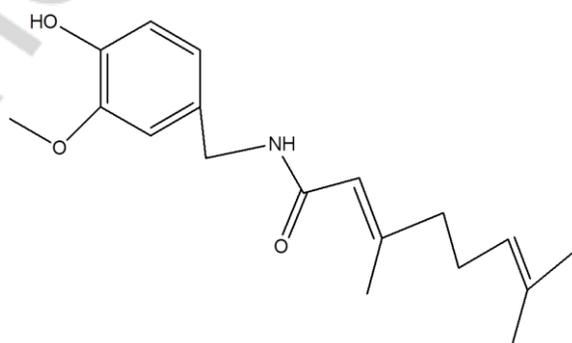
	-8,99 kcal/mol	258,92 nM
	-9,67 kcal/mol	82,02 nM

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  $\alpha$ -иминокарбонильный фрагмент повышают энергию связывания лиганда с субстратом.

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 [2]. Также известно, что при получении пептидомиметиков используется замена водорода на метильную группу в структуре пептида [3]. 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.

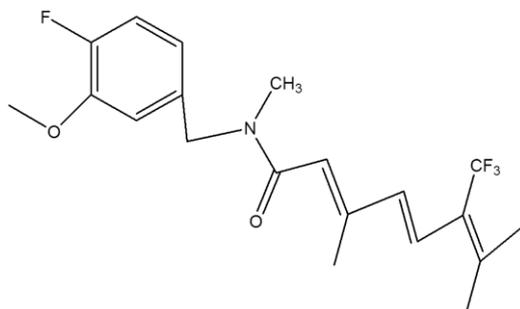
Следующий этап работы включал дизайн и дальнейшее исследование на биологическую активность легкодоступных производных капсаицина.

Известно, что фрагмент гераниола легко вводится в структуру капсаицина [4]. Поэтому нами был проведен дизайн капсаициномиметиков с базовым гераниольным фрагментом. «Начальная» структура, которая была получена в [4], показала хорошие значения энергии связывания, а именно 7,44 kcal/mol (рисунок 1).



**Рисунок 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 (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Производное капсаицина на основе гераниольного ацильного фрагмента с заменой и введением функциональных групп

### **Выводы:**

7. Активность проанализированных веществ по отношению к капсаициновым рецепторам зависит от природы и взаимного положения функциональных групп.

8. Наибольшее связывание с рецептором характерно для миметиков со фтором в бензольном кольце и электронно-акцепторными заместителями в ацильном фрагменте.

9. Гераниол является удобным субстратом в синтезе ацильного фрагмента потенциальных капсаициномиметиков.

10. Рассмотренная серия капсаициномиметиков представляет потенциальный интерес при разработке новых лекарственных препаратов.

**A. M. Pirshtuk**

## **STUDY OF DEPENDENCE STRUCTURE - BIOLOGICAL ACTIVITY OF CAPSAICINOMYMETICS IN SEARCH OF NEW DRUGS**

**Supervisor: Ph.D. in Chemistry, associate professor *Todar. T. Lahvich,***

*Department of Bioorganic chemistry,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

### **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 and al. // J. Med. Food. - 2004. – P 267-273.
2. Dennis A Smith Metabolism, Pharmacokinetics and Toxicity of Functional Groups Dennis A Smith | Dennis A Smith . – RSC Drug Discovery – 2010. – P. 480-481.
3. Andrew Abell, Advances in amino acid mimetics and peptidomimetics / Andrew Abell. – New Zeland: Department of Chemistry University of Canterbury. – 1999. – Vol. 2. – P. 248.
4. Antibacterial activity of Capsicum annuum 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