

А. М. Пирштук

РАЦИОНАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАПСАИЦИНОМИМЕТИКОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

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

Кафедра биоорганической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A. M. Pirshruk

RATIONAL MODELING OF CAPSAICINOMIMETICS AS POTENTIAL AN-TINEOPLASTIC DRUGS

Supervisor: Ph.D. in Chemistry, associate professor T. T. Lakhvich

Department of Bioorganic chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Биологическая активность легкодоступных капсаициномиметиков на основе производных гераневой, нероловой и коричной кислот как кандидатов в поиске новых противоопухолевых лекарственных средств изучена *in silico* по отношению к рецептору PPAR gamma.

Ключевые слова: докинг, капсаициномиметики, рациональное моделирование, противоопухолевые лекарственные средства.

Resume. Bioactivity to PPAR gamma receptor of commercially available capsaicinomimetics based on Geranic, Nerolic and Cinnamic acid derivatives as candidates for antineoplastic drugs.

Keywords: capsaicinomimetics, rational modeling, docking, antineoplastic drugs.

Актуальность. При взаимодействии капсаицина с глитазоновыми рецепторами типа PPAR gamma активируется апоптоз раковых клеток. Это дает предпосылки для получения новых противоопухолевых лекарственных средств. Производные гераневой, нероловой и коричной кислот являются легкодоступными субстратами в синтезе капсаициномиметиков. Поэтому рациональное моделирование лекарственных средств на их основе является актуальным и практически значимым.

Цель: изучение взаимодействия капсаициномиметиков с рецептором PPAR gamma *in silico* для дальнейшего их синтеза из легкодоступных веществ.

Задачи:

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

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

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

4. 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 программ для молекулярного моделирования Molecular Docking server

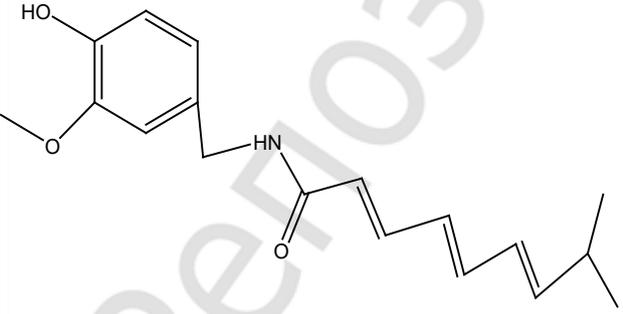
Результаты и их обсуждение. Стручковый перец, содержащий алкалоид капсаицин, обладает местно-раздражающим, отвлекающим и обезболивающим действием. Этот эффект обуславливается взаимодействием капсаицина с ванилоидным рецептором типа TRPV1. При изучении литературы было установлено, что в последнее время капсаицин рассматривают и как вещество, обладающее противоопухолевым действием. Было выяснено, что механизм противоопухолевого действия в ряде случаев объясняется апоптозом опухолевых клеток при активации так называемых глицаноновых 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.

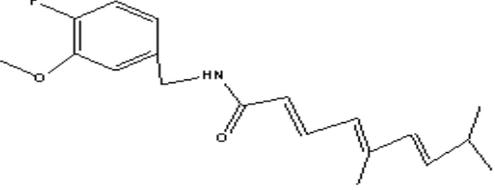
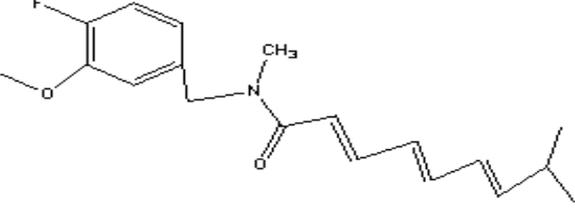
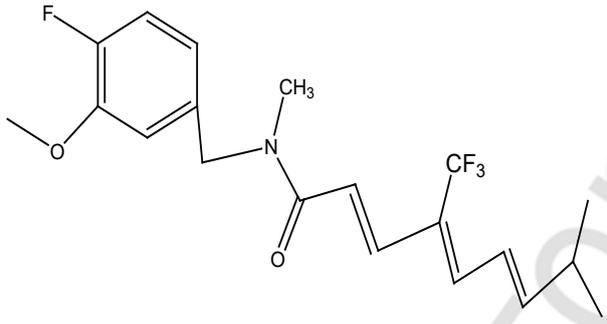
Табл.1 Сравнение взаимодействия капсаицина с рецепторами типа TRPV1 и PPAR gamma

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

Так как капсаицин образует более прочный комплекс с рецептором PPAR gamma, последний был выбран для дальнейших взаимодействий. Во время исследования нами было проанализировано около 100 структур 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.

Табл. 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

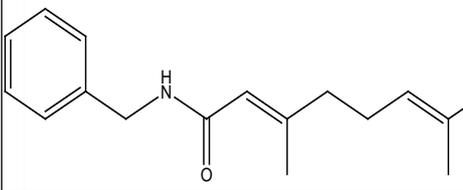
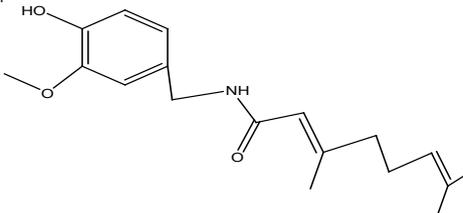
Таким образом, при изменении структуры капсаицина, было установлено, что введение системы кратных связей, замена гидроксильной группы бензольного кольца на фтор, введение электронно-акцепторных заместителей в ацильный фрагмент, а также замена амидного на α -иминокарбонильный фрагмент повышают энергию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

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. С этой целью были выбраны такие субстраты, как хлорангидриды и сложные эфиры гераневой, нероловой, коричной кислот и бензиламин, а также их замещенные аналоги.

Имеются данные о получении капсаициномиметиков на основе гераневой кислоты [4], поэтому это соединение было выбрано нами для изучения *in silico*. В таблице 3 представлены соединения на основе бензиламина и гераневой кислоты и их производное. Значения энергии связывания выше, чем у исходного капсаицина.

Табл. 3. Результаты полученных значений

Структура	Энергия связывания	Константа ингибирования
	-7,65 kcal/mol	122 nM
	-7,44 kcal/mol	189 nM

Примерная схема синтеза капсаициномиметиков на основе бензиламина и коричной кислоты представлена на рисунке 1.

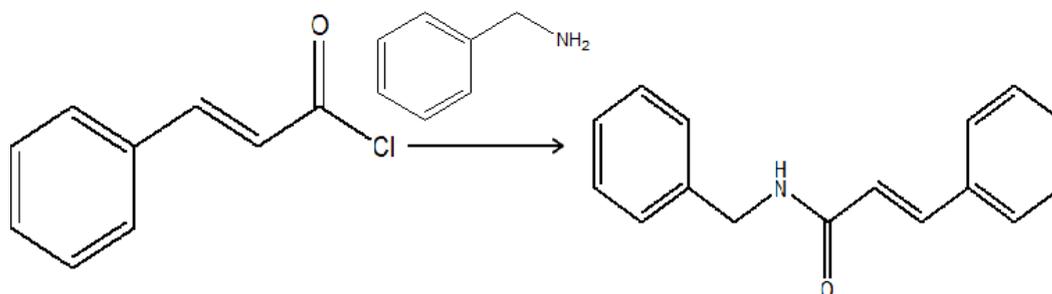
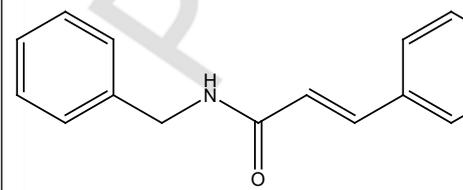
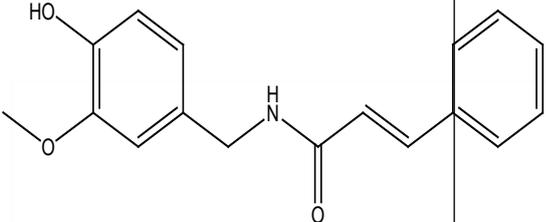


Рис. 1 – Схема синтеза капсаициномиметиков

Энергия связывания и константа ингибирования полученного соединения и его производного представлены в таблице 4.

Табл. 4. Результаты полученных значений

Структура	Энергия связывания	Константа ингибирования
	-7,72 kcal/mol	2,19 uM

	-8,79 kcal/mol	360,62 nM
---	----------------	-----------

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что энергия связывания соединений на основе бензиламина и коричной кислоты имеет более высокие значения нежели сам капсаицин, а значит и большее сродство с рецептором.

Выводы:

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

2 Бензиламин и галогенангидриды (сложные эфиры) коричной, нероловой или гераневой кислот, а также их замещенные аналоги являются удобным субстратом в синтезе потенциальных капсаициномиметиков.

3 В дальнейшем результаты исследования можно использовать для синтеза аналогов капсаицина, чтобы исследовать полученные вещества на культурах клеток.

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. / C. S. Kim , W. H. Park, P. Y. Park 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, A. Advances in amino acid mimetics and peptidomimetics / A. Andrew. – New Zeland: Department of Chemistry University of Canterbury. – 1999. – Vol. 2. – P. 248.

4. Antibacterial activity of Capsicum annum extract and synthetic capsaicinoid derivatives against Streptococcus mutans / M. Santos, O. Vieira-da-Motta, Ivo Jose Curcino Vieira et al. // J. Nat. Med. - 2012. – V.66. – P. 354–356.