

*А. М. Пирштук*

**ДИЗАЙН МОДИФИЦИРОВАННЫХ КАПСАИЦИНОМИМЕТИКОВ:  
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ *IN SILICO***

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

*Кафедра биоорганической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. M. Pirshtuk*

**DESIGN OF MODIFIED CAPSAICINOMYMETICS: STUD OF ANTITUMOR  
ACTIVITY *IN SILICO***

*Tutor PhD in Chemistry, assoc. professor T. T. Lakhvich*

*Department of Bioorganic chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Изучены *in silico* аналоги капсаицина как потенциальные субстраты в поиске противоопухолевых лекарственных средств. Наибольшей биологической активностью по отношению к рецептору PPAR gamma обладают капсаициномиметики на основе производных гераневой, нероловой, коричной кислот и бензиламина.

**Ключевые слова:** докинг, капсаициномиметики, моделирование лекарственных средств, противоопухолевые лекарственные средства.

**Resume.** Biologically active capsaicin analogues have been studied *in silico* in context of anti-tumor drug design. Capsaicinomymetics based on derivatives of geranic, nerolic, cinnamic acids and benzylamine possessed the highest biological activity with respect to the PPAR gamma receptor.

**Keywords:** antitumor drugs, capsaicinomymetics, drug design, docking.

**Актуальность.** Противоопухолевое лечение имеет много побочных эффектов, кроме этого, в результате низкоселективной химиотерапии часть опухолевых клеток продолжают пролиферативный рост. Поэтому поиск более эффективных, цитоселективных и менее токсичных противоопухолевых лекарственных средств является актуальным и социально значимым исследованием. Изменение структуры субстрата, обладающего лекарственным действием, дает предпосылки для получения веществ, которые обладают более выраженной биологической активностью, меньшим диапазоном побочных эффектов, 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:** поиск легкодоступных субстратов для синтеза капсаициномиметиков с целью разработки новых лекарственных средств.

**Задачи:**

1. Поиск структур производных капсаицина, которые имеют наибольшее сродством к рецептору PPAR gamma.
2. Создание модели для скрининговых исследований производных капсаицина на биологическую активность.
3. Изучение зависимости биологической активности капсаицина и его производных от структуры с помощью молекулярного моделирования.

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

**Материал и методы.** Дизайн структур выполнен с помощью специализированных химических программ ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчёта заряда Gasteiger при значении pH 7.0.

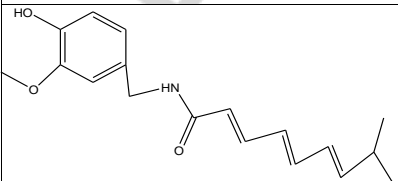
**Результаты и их обсуждение.** Стручковый перец, содержащий алкалоид капсаицин, обладает местно-раздражающим, отвлекающим и обезболивающим действием. Этот эффект обуславливается взаимодействием капсаицина с ванилоидным рецептором типа TRPV1. При изучении литературы было установлено, что в последнее 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 глитазоновых 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.

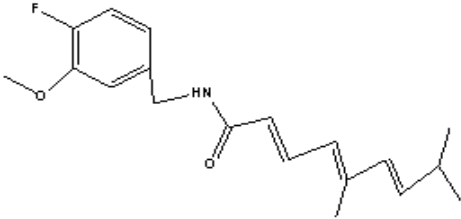
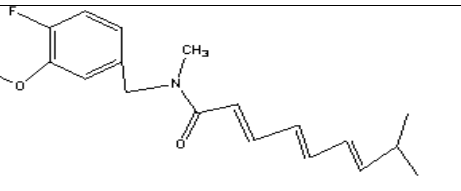
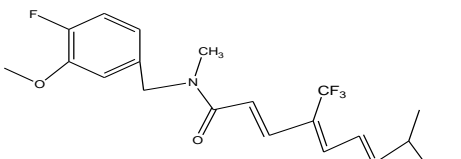
**Табл. 1.** Сравнение взаимодействия капсаицина с рецепторами типа TRPV1 и PPAR gamma

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

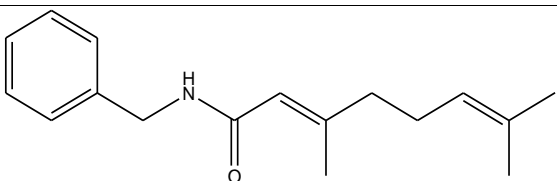
Таким образом, при изменении структуры капсаицина, было установлено, что введение системы кратных связей, замена гидроксильной группы бензольного кольца на фтор, введение электронно-акцепторных заместителей в ацильный фрагмент, а также замена амидного на  $\alpha$ -иминокарбонильный фрагмент повышают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

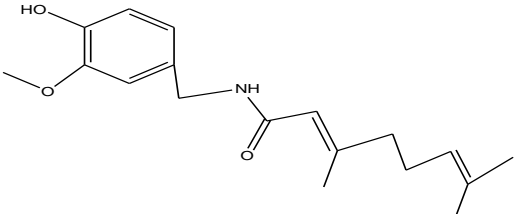
Выбор той или иной функциональной группы для варьирования структуры проведен на основе анализа литературных данных. Так, известно, что фтор является изостером гидроксильной группы, что часто используется при получении новых лекарственных средств [2]. Также известно, что при получении пептидомиметиков 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. 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

	<p>-7,44 kcal/mol</p>	<p>189 nM</p>
---	-----------------------	---------------

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

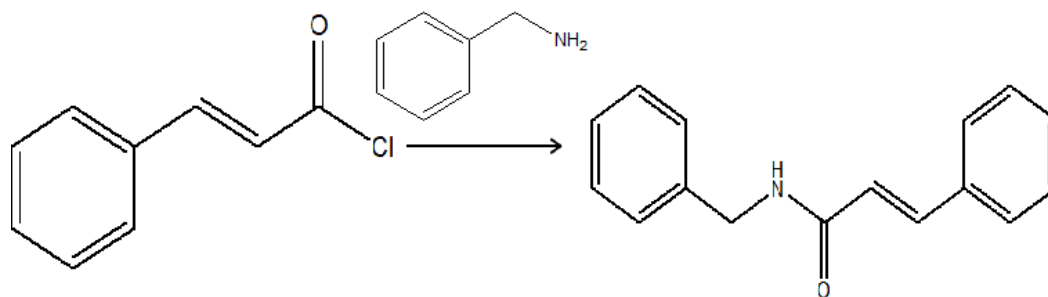
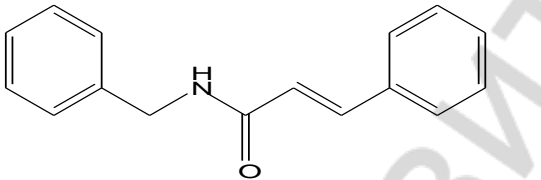
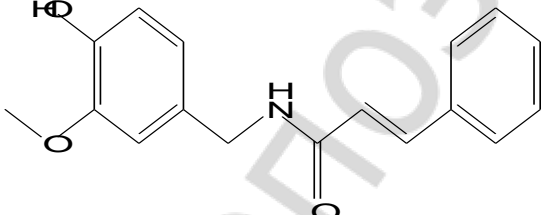


Рис. 1 – Схема синтеза капсаициномиметиков

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

Табл. 4. Результаты полученных значений

Структура	Энергия связывания	Константа ингибирования
	<p>-7,72 kcal/mol</p>	<p>2,19 μM</p>
	<p>-8,79 kcal/mol</p>	<p>360,62 nM</p>

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 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.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ