

Analiza strukturalna i fizykochemiczna wybranych ligandów receptora TRPV1

mgr farm. Paweł Siudem

Promotor: dr hab. n. farm. Katarzyna Paradowska

Warszawa, 30.01.2020

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tematem pracy doktorskiej było zastosowanie metod fizykochemicznych do analizy ligandów receptora TRPV1, nazywanego również receptorem kapsaicyny, ponieważ to kapsaicyna była jego pierwszym odkrytym ligandem. Jest to najlepiej opisany, jak do tej pory, receptor z rodziny TRP (*Transient Receptor Potential*), który jest aktywowany przez czynniki takie jak np. wysoka temperatura, substancje o charakterze kwasowym, endogenne substancje prozapalne. Receptory TRPV1 są zlokalizowane głównie na obwodowych zakończeniach włókien nerwowych, gdzie reagują na pobudzające je bodźce i biorą udział w powstawaniu i przewodzeniu uczucia bólu.

Ligandy receptora TRPV1, które były obiektem badań, można podzielić na naturalne (kapsaicynoidy, kurkumina, piperyna) oraz syntetyczne (np. bisfenol A). W przypadku kapsaicynoidów, główne cele pracy polegały na określeniu konformacji w ciele stałym. Związki te nie krystalizują, zatem nie ma możliwości uzyskania kryształu o odpowiedniej jakości do pomiarów XRD (standardowej metody). Dlatego wybrano metodę badania struktury polegającą na połączeniu magnetycznego rezonansu jądrowego w fazie stałej (ssNMR) oraz metod obliczeniowych GIAO DFT i algorytmu ewolucyjnego. Takiej kompleksowej analizy nie wykonano do tej pory dla kapsaicyny i jej pochodnych (dihydrokapsaicyny i noniwamidu).

Kolejne dwa ligandy receptora TRPV1: kurkumina i piperyna są związkami, które krystalizują przynajmniej w postaci trzech odmian polimorficznych. W niniejszej pracy po raz pierwszy wykonano obliczenia GIPAW dla obydwu związków. Umożliwiło to porównanie teoretycznych, obliczonych wartości przesunięć chemicznych dla poszczególnych odmian polimorficznych z wartościami przesunięcia chemicznego otrzymanymi eksperymentalnie metodą ssNMR. Określono sygnały diagnostyczne umożliwiające identyfikację odmiany polimorficznej na podstawie zarejestrowanych widm ssNMR. W przypadku kurkuminy dodatkowo wykorzystano tę wiedzę w jakościowej i ilościowej analizie suplementów diety zawierających sproszkowaną kurkumę lub otrzymany z niej ekstrakt.

Ostatni etap pracy dotyczył badań *in silico*. Metodami dokowania molekularnego starano się określić wpływ metabolitów bisfenolu A na układ hormonalny. Otrzymane wyniki *in silico* zweryfikowano eksperymentalnie wykorzystując test toksyczności na zarodkach *Danio rerio*. Połączenie tych dwóch metod pozwoliło wskazać najbardziej szkodliwy produkt rozpadu bisfenolu A (4-izopropylfenol).

Uzyskane w pracy wyniki dostarczają istotnych informacji na temat konformacji kapsaicynoidów w fazie stałej, która nie była dotychczas badana. Istotną część pracy stanowi chemia obliczeniowa (GIAO i GIPAW DFT, algorytm ewolucyjny). Otrzymane wyniki mogą być zastosowane w analizie i badaniu jakości np. suplementów diety.