

Производные дигидробетулоновой кислоты как потенциальные двойные агонисты PPAR- α и PPAR- γ рецепторов

Борисов С.*, Блохин М., Хвостов М., Фоменко В., Лузина О., Салахутдинов Н.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

* sergalborisov@mail.ru

Ключевые слова: сахарный диабет; гипогликемическая активность; ОГТТ, глитазары; терпеноиды, дигидробетулоновая кислота

Мотивация и цель: Сахарный диабет второго типа (СД2), характеризующийся резистентностью к инсулину и сопутствующей гипергликемией, является в наше время глобальной проблемой здравоохранения, так как данное заболевание охватывает уже более 10 % мирового населения, и эта цифра постоянно растет [1]. В связи с такой тенденцией в последние десятилетия идет постоянный поиск биологических мишеней для разработки новых препаратов, способных снизить выраженность основных симптомов СД2. К сожалению, существующие подходы для лечения СД2 пока что далеки от оптимальных вследствие низкой эффективности используемых препаратов и обширного списка их побочных эффектов. Перспективными мишенями в этом направлении является подсемейство ядерных рецепторов – рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), активация которых может нормализовать метаболические дисфункции и уменьшить сердечно-сосудистые факторы риска, связанные с СД2. Основными классами PPAR являются PPAR- α и PPAR- γ , агонисты которых могут корректировать дислипидемию и снижать резистентность тканей к инсулину соответственно. Наибольший интерес вызывают двойные лиганды PPAR α и γ , названные глитазарами и сочетающие в одной молекуле гипогликемические и гипогликемические свойства α и γ -агонистов. При этом, почти все разработанные на настоящий момент глитазары имели побочные эффекты, которые варьировались в зависимости от структурного фрагмента, связанного с их консервативной частью, представленной в абсолютном большинстве случаев дезаминированным L-тирозином. В связи с этим введение природных фармакофоров может привести к существенному улучшению свойств потенциальных лекарственных средств, поскольку природные соединения имеют высокий профиль безопасности, выработанное в процессе эволюции структурное сродство ко многим биологическим рецепторам. Целью данного исследования была оценка гипогликемического и гипогликемического действия пяти новых потенциальных глитазаров с фрагментом дигидробетулоновой кислоты, отделенным от консервативной части линкерами различной длины (от 2 до 6 атомов углерода).

Методы и алгоритмы: В опытах участвовали самцы мышей линии C57BL/6 A^{y/a} с ожирением, которые за 30 дней до начала эксперимента и в течение всего эксперимента находились на диете с высоким содержанием жиров и углеводов.

Животным ежедневно в течение 28 дней (4 недели) вводили внутривенно исследуемые соединения в дозе 30 мг/кг, в качестве препаратов сравнения использовали тезаглитазар в дозе 30 мг/кг и метформин в дозе 250 мг/кг, а животным контрольной группы вводили растворитель. Также отдельно, в качестве интактной контрольной группы использовали самцов мышей линии C57BL/6. На 15-й и 30-й день эксперимента был проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) для оценки потенциального гипогликемического эффекта изучаемых соединений. Дополнительно, еженедельно фиксировалась масса животных и количество потребленного корма.

Результаты: По результатам измерения массы тела мышей было установлено что в группе тезаглитазара и потенциального глитазара с наименьшей длиной линкера (2 атома) существенно снизить этот показатель в течение эксперимента (на 32 и 19 % соответственно). У мышей в остальных группах масса сохранялась примерно на одном уровне и соответствовала состоянию выраженного ожирения. Как было видно по данным, полученным в ходе ОГТТ на 15й день эксперимента, резистентность к инсулину развилась у всех мышей линии C57BL/6 A^{y/a}, что является основным симптомом СД2. При этом следует отметить, что все исследуемые соединения, так же, как и препараты сравнения тезаглитазар и метформин, проявили достоверное по отношению к контрольной группе гипогликемическое действие. Результаты ОГТТ, проведенного на 30-й день, в целом соответствовали первому ОГТТ, однако отсутствовал эффект в группе метформина, что объяснялось тем, что вещества вводили последний раз за два дня до проведения теста (его эффект длится не более 12 ч). Кроме того, после подсчета площади под гликемической кривой было обнаружено, что наиболее выраженным гипогликемическим действием обладали тезаглитазар и соединение с самым коротким линкером, что согласовывалось с данными измерения массы.

Выводы: Исходя из полученных в ходе эксперимента данных, было обнаружено, что все потенциальные глитазары с фрагментом дигидробетулоновой кислоты в определенной степени проявляют гипогликемическое действие на мышцах с симптомами, характерными для СД2, однако наиболее активным из них было соединение с наиболее коротким линкером (2 атома углерода). При этом данное вещество, в отличие от остальных, подобно тезаглитазару, способствовало существенному снижению массы тела животных. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие тритерпенового фрагмента, соединенного с консервативной частью молекулы глитазара линкером с двумя атомами углерода, способствует наиболее выраженному гипогликемическому эффекту и, вероятно, связанному с этим повышению чувствительности к инсулину.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке гранта РФ «Разработка лекарственных агентов нового типа для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушениями метаболизма липидов и глюкозы» (№ 24-25-00120).

Dihydrobetulonic acid derivatives as potential dual PPAR- α and PPAR- γ agonists

Borisov S.*, Blokhin M., Khvostov M., Fomenko V., Luzina O., Salakhutdinov N.

N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS, Novosibirsk, Russia

* sergalborisov@mail.ru

Key words: diabetes mellitus; hypoglycemic activity; OGTT, glitazars; terpenoids, dihydrobetulonic acid

Motivation and Aim: Type 2 diabetes mellitus (DM2), characterized by insulin resistance and subsequent hyperglycemia is nowadays a global healthcare issue affecting more than 10 % of the world population with this number continuously growing [1]. Due to this trend, in the last decades, there is a constant search for new biological targets for the development of drugs that would alleviate the main symptoms of DM2. Unfortunately, the existing DM2 treatment approaches are still far from optimal, which is a consequence of the low efficiency of the drugs used and their plentiful side effects. A subfamily of nuclear receptors – peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) is a promising target in this research direction, because their activation is able to normalize the possible metabolic dysfunctions and reduce the cardiovascular risks associated with DM2. The main classes of PPARs are PPAR- α and PPAR- γ , which agonists can reverse dyslipidemia and reduce insulin resistance respectively [2]. Lately dual ligands of PPAR α and γ , called glitazars, are becoming of most interest due to their ability to combine the hypolipidemic and hypoglycemic properties of PPAR α and γ agonists in one molecule. Yet, to this day, almost all of the developed glitazars had adverse effects, which varied based on the structural fragment, connected to the conservative part of the molecule, usually represented by deaminated L-tyrosine [3]. In this regard, the introduction of natural pharmacophores, terpenoids in particular, may lead to a significant improve in the properties of the drugs, due to them having a high safety profile, an evolutionary developed structural affinity to a lot of biological receptors and a wide range of their own biological activity [4]. The aim of this study was to evaluate the hypoglycemic and hypolipidemic activity of five new potential glitazars with a dihydrobetulonic acid fragment, separated from the conservative part by linkers of different length (from 2 up to 6 carbon atoms).

Methods and Algorithms: In our experiments obese male C57BL/6 A^{y/a} mice were used, which 30 days prior and during the experiment were kept on a high-fat and high-carbohydrate diet. Animals daily for 28 days were injected intragastrically with the test compounds at a dose of 30 mg/kg, as reference drugs tesaglitazar at a dose of 30 mg/kg and metformin at a dose of 250 mg/kg were used, while animals of the control group were treated with the solvent only. Apart from that, male C57BL/6 mice were used as an intact control group. On the 15th and 30th day of the experiment, oral glucose tolerance tests were carried out in order to assess the potential hypoglycemic effect of the tested compounds. Additionally the animals' weight and the amount of chow consumed were recorded weekly.

Results: According to the results of the animals' weight measurements in the groups of tesaglitazar and the potential glitazar with the shortest linker (2 carbon atoms), a significant reduction of this parameter (32 and 19 % respectively) during the experiment was noticed. The mean mice weight value in all other groups remained approximately at

the same level and corresponded to the state of severe obesity. Resistance to insulin, which is the main symptom of DM2, developed in all C57BL/6 A^{y/a} mice, as was evident from the obtained data of the OGTT on the 15th experiment day. That said it is worth noting that all tested compounds as well as both reference drugs, tesaglitazar and metformin, showed a statistically significant hypoglycemic effect compared to the control group. The second OGTT (30th day) results were generally in line with the first OGTT data, except for the effect absence in the metformin group, which can be explained by the fact that substances were last administered 2 days before the test (metformin's action lasts no longer than 12 hours). Moreover after the area under the glycemic curve calculation tesaglitazar and the test compound with the shortest linker were found to possess the most pronounced hypoglycemic activity among all other substances under investigation, which was on par with the weight measurement data.

Conclusion: According to the data obtained during the experiment it was found that all potential glitazars with the dihydrobetulonic acid fragment to a certain extent exhibit hypoglycemic effects in mice with DM2 symptoms, yet the most active of them was the compound with the shortest linker (2 carbon atoms). At the same time, this compound, unlike the other dihydrobetulonic acid derivatives with longer linkers and similar to tesaglitazar, contributed to a significant animal weight loss. Thus, it could be concluded that the most pronounced hypoglycemic effect, which is most probably related to increased insulin sensitivity is achieved by connecting the conservative part of the glitazar molecule to a dihydrobetulonic acid fragment through a linker, consisting of 2 carbon atoms.

Funding: The study is supported by the RSF grant “Development of new type of drug agents for the treatment of cardiovascular diseases associated with lipid and glucose metabolism disorders” (No. 24-25-00120).

Список литературы/References

1. Ruze R. et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol.* 2023;14:1161521. doi 10.3389/fendo.2023.1161521
2. Mirza A.Z., Althagafi I.I., Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem.* 2019;15(166):502-513. doi 10.1016/j.ejmech.2019.01.067
3. Cheng H.S. et al. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5055. doi 10.3390/ijms20205055
4. Chukwujekwu J. et al. Alpha-glucosidase inhibitory and antiplasmodial properties of terpenoids from the leaves of *Buddleja saligna* Willd. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015;31:63-66. doi 10.3109/14756366.2014.1003927