

Studi di docking molecolare dei fitocostituenti dell'*Alpinia galanga* per l'attività psicostimolante.

¹Avinashilingam Institute for Home Science and Higher Education for Women, Coimbatore, India ²Enovate Biolife, Wilmington, DE, USA

Astratto

La dopamina è un neurotrasmettitore responsabile dell'invio di segnali dal centro sistema nervoso centrale. Permette agli esseri umani di rimanere attenti e concentrati. La caffeina, la sostanza psicoattiva più consumata al mondo, lo è noto per migliorare la vigilanza migliorando la segnalazione della dopamina nel cervello.

®

Come citare questo articolo: Sivanandan, S., Das, A. e Pimple, S. (2018) Molecular Docking Studies of *Alpinia galanga* Phyto-constituents for Psychostimulant Activity. *Progressi nella chimica biologica*, 8, 69-80. <https://doi.org/10.4236/abc.2018.84006>

Ricevuto: 22 maggio 2018 Accettato: 20 luglio 2018 Pubblicato: 23 luglio 2018

Copyright © 2018 di autori e

Pubblicazione di ricerca scientifica Inc.

Quest'opera è distribuita sotto la licenza Creative Commons Attribution International (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Accesso libero

È stato clinicamente dimostrato che EnXtra, un estratto di *Alpinia galanga*, promuove la vigilanza, tuttavia il meccanismo di tale azione richiedeva chiarimenti. Il presente studio è stato progettato per esplorare il meccanismo delle proprietà di potenziamento neurocognitivo di EnXtra® mediante l'interazione in silico dei suoi potenziali composti con vari bersagli coinvolti in tale processo, ovvero dopamina e acetilcolinesterasi (AChE). Come evidente dai risultati dello studio, i composti attivi di EnXtra® possono bloccare la ricaptazione della dopamina, aumentando così i livelli di dopamina che possono ulteriormente migliorare le prestazioni visuospatiali e la chiarezza mentale, portando a una migliore prontezza mentale. Allo stesso tempo, il suo forte effetto sui recettori dell'acetilcolinesterasi è indicativo del suo potenziale nootropico.

Introduzione

La caffeina è uno psicostimolante noto per la sua capacità di attivare il rilascio di dopamina soprattutto nella corteccia prefrontale [1]. La dopamina, a sua volta, aumenta i livelli di vigilanza bloccando i recettori dell'adenosina nel prosencefalo. Tuttavia, a dosi elevate, la caffeina ha effetti deterrenti sul sistema cardiovascolare e nervoso. Sono stati fatti diversi tentativi per sviluppare un altro prodotto naturale che

EnXtra, Caffeina, Dopamina, Enovate Biolife, Bevanda energetica, Cognitivo, In-Silico

DOI: 10.4236/abc.2018.84006

23 luglio 2018 69 *Progressi nella chimica biologica*

S. Sivanandan et al.

colpisce lo stesso effetto senza produrre quegli effetti collaterali scoraggianti.

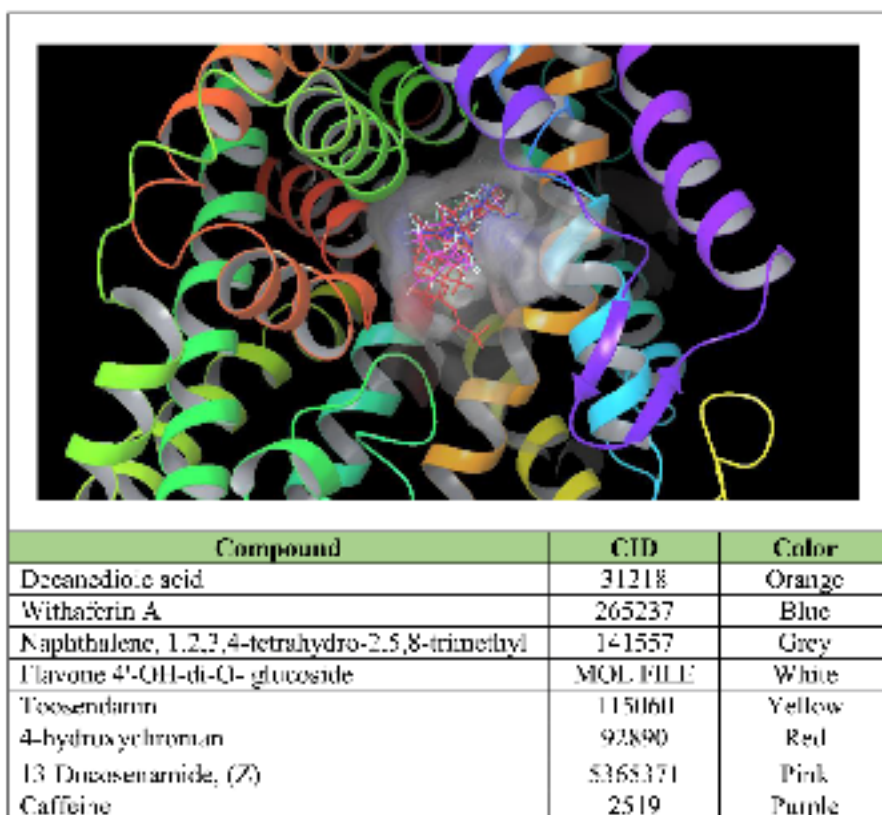
Il processo di sviluppo dei prodotti naturali è in fase di modernizzazione, per comprendere meglio il meccanismo d'azione responsabile dei loro diversi effetti fisiologici e farmacologici. I metodi computazionali si sono recentemente dimostrati uno strumento scientificamente valido per lo studio dell'attività farmacologica in vitro [2] [3] [4]. Uno di questi approcci è lo screening virtuale inverso, che è stato ampiamente utilizzato per facilitare nuovi ligandi bioattivi scoperta [5] [6] [7].

Descriviamo qui l'aggancio molecolare di un database di probabili molecole dell'elevata diversità chimica presente nell'estratto acquoso di *A. galanga*, contro un gruppo di proteine bersaglio responsabili del potenziamento dei componenti della rete di attenzione. È stato clinicamente dimostrato che l'estratto commercializzato come EnXtra® migliora la prontezza mentale [8] [9]. L'attuale ricerca è stata condotta da Enovate Biolife, per scoprire il meccanismo di potenziali composti nootropici attraverso la loro interazione con vari bersagli (dopamina e acetilcolinesterasi) coinvolti nelle funzioni psicoattive.

Un gran numero di modelli in silico sono utili per studiare le molecole con attività biologica variabile di cui lo screening virtuale inverso è uno dei metodi più utili per fornire informazioni riguardanti l'interazione ligando-proteina, potenzialmente influenzando la fisiologia.

Interazione con la proteina bersaglio della dopamina

I recettori della dopamina regolano le reti neurali coinvolte nell'attenzione selettiva e involontaria. La struttura cristallina della proteina bersaglio 4M48-recettore della dopamina è la base molecolare della depressione ed è un meccanismo noto per la regolazione dell'assorbimento della dopamina nelle sinapsi chimiche [19]. Dei 43 ligandi ancorati, tredici ligandi sono risultati avere punteggi elevati con proprietà simili a quelle di un farmaco, obbedendo alla regola del cinque di Lipinski. I composti da 1 a 6 hanno ottenuto punteggi più alti nel punteggio Glide rispetto alla caffeina utilizzata come comparatore attivo. I composti che hanno un punteggio elevato contro la proteina bersaglio della dopamina producono l'effetto agonistico che porta all'effetto antidepressivo/stimolante. Le posizioni di aggancio per i composti con il punteggio più alto nel sito attivo del recettore della dopamina sono state presentate nella Figura 1.



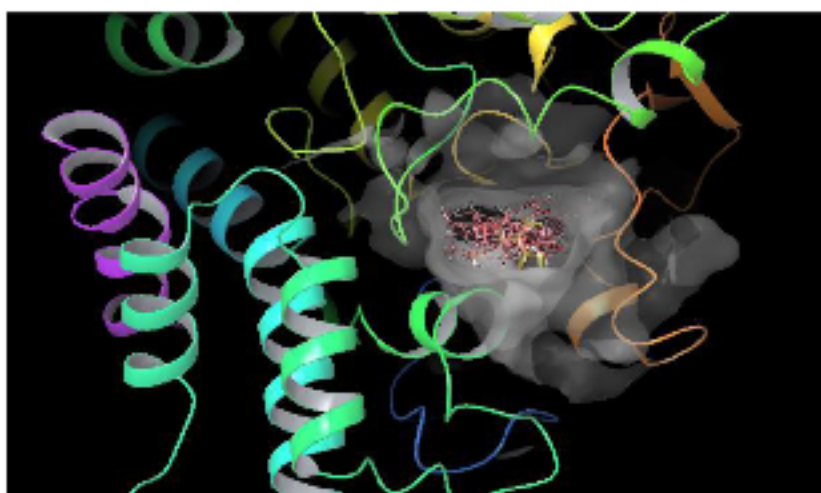
Interazione con la proteina bersaglio dell'acetilcolinesterasi

La struttura cristallina selezionata (4TVK) è stata esplorata per la progettazione di farmaci multi-bersaglio di inibitori dell'acetilcolina esterasi [20]. L'AchE è un enzima chiave responsabile dell'idrolisi dell'acetilcolina, un neurotrasmettitore essenziale ri-

DOI: 10.4236/abc.2018.84006

74 progressi nella chimica biologica

responsabile dell'apprendimento e della memoria [21]. Il sistema del complemento, una parte importante del sistema immunitario innato con una vasta gamma di effetti in molteplici stati patologici nel sistema nervoso centrale, potrebbe svolgere un ruolo di questo tipo [22]. I composti che hanno un punteggio elevato contro la proteina bersaglio dell'acetilcolina esterasi agiscono inibendo il sito attivo, sopprimendo così l'azione dell'AchE, portando ad un effetto stimolante. Le pose di aggancio per i composti con il punteggio più alto nel sito attivo di 4TVK sono riportate nella Figura 2.



Compound	CID	Color
Pestalone	10071878	Fluorescent green
Withaerin A	268257	Yellow
Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-2,5,8-trimethyl-	141557	blue
Flavone 4-OH - di- α -glucoside	MOL FILE	red
Vitamin E	14985	pink
4-Hydroxycyclurman	92890	Dark green
Cyclohexane carboxylic acid	53401233	white
Caffeine	2519	Purple

Discussione

Alpinia galanga (L.) Willd (Zingiberaceae) è ampiamente distribuita in India. È una pianta erbacea perenne, aromatica, rizomatosa. In India è tradizionalmente utilizzato come tonico e stimolante

nervino. Sulla base delle attività neuroprotettive [23] e stimolanti del sistema nervoso centrale [24] riportate di *A. galanga*, Enovate Biolife ha esplorato il potenziale di diversi estratti per l'azione psicostimolante attraverso uno studio pilota [8]. L'estratto acquoso di *A. galanga* è risultato essere il più efficace nel migliorare la prontezza mentale, cosa che è stata ulteriormente valutata da uno studio clinico ben progettato sulla popolazione umana [9]. I risultati hanno indicato che l'estratto attuale (EnXtra®) è più efficace rispetto alla caffeina nel mantenere l'allerta mentale.

DOI: 10.4236/abc.2018.84006

76 progressi nella chimica biologica

S. Sivanandan et al.

ness senza indurre sintomi simili all'incidente da caffeina. Pertanto, abbiamo deciso di rilevare ulteriormente le esatte sostanze fitochimiche responsabili dell'effetto farmacologico suscitato dalla profilazione fitochimica, seguite da studi di modellazione virtuale.

Come evidente dai punteggi di attracco per le migliori posizioni di attracco: naftalene, 1,2,3,4-tetraidro-2,5,8-trimetil-; 2,3-Diidro; -3,5-Diidrossi-6-metil-4H-piran-4-Uno; 4-Idrossicromano; Flavone 4'-OH-Di-O-Glucoside; 13-docosenamide, (Z); L'estere dell'acido decanedioico-bis (2-etilesile) e il trans-cariofillene possono essere postulati come le molecole bioattive più promettenti essendo i migliori punteggi (punteggio Glide inferiore a meno 6).

Il derivato benzenoide Naftalene,1,2,3,4-tetraidro-2,5,8-trimetil-, che è stato uno dei migliori punteggi su entrambe le proteine bersaglio. Questa osservazione suggerisce che i siti attivi delle proteine bersaglio favoriscono le interazioni idrofobiche. Negli estratti sono stati identificati tre importanti composti piranici che appartengono alla classe dei flavonoidi, come 4H-Pyran-4-one, 2,3-diidro-3,5-diidrossi-6-metil, 4-Hydroxychroman e 2H-1-Benzopiran-3-olo, 3,4-diidro-. Il nucleo 4H-Pyran è una fonte fertile di molecole biologicamente importanti che possiedono un ampio spettro di attività biologiche e farmacologiche, inclusa l'attività del sistema nervoso centrale [25]. Inoltre, è una delle classi di fitocostituenti che si ipotizza siano responsabili del miglioramento della prontezza mentale e sono noti per il loro potenziale nel prevenire lo stress ossidativo che porta a malattie legate al sistema nervoso centrale. EnXtra® contiene ammidi ed esteri di acidi grassi a catena lunga come 13-docosenamide, (Z)- e esteri bis (2-etilesil) dell'acido decandioico. La struttura complessiva di questi acidi grassi è costituita da lunghe catene di idrocarburi di varia lunghezza e grado di insaturazione terminate con gruppi di acido carbossilico. Possiedono proprietà idrofobe, a causa dei lipidi che contengono e sono in grado di formare membrane all'interno degli organismi [26]. Un recente studio di Arunagiri et al. [27] hanno dimostrato che la combinazione di litio e aripiprazolo integrati con acidi grassi omega-3 fornisce effetti protettivi contro il sistema neuroendocrino indotto da MPD e molteplici anomalie neurochimiche. In un altro studio [28], l'integrazione con vari acidi grassi di origine naturale in una proporzione specifica per i pazienti con ADHD porterebbe a miglioramenti nell'iperattività, nell'impulsività, nell'attenzione, nell'apprendimento visivo, nella lettura delle parole e nella memoria di lavoro/a breve termine. Il trans-cariofillene appartiene alla classe dei terpenoidi, un ampio gruppo di metaboliti secondari che mostrano molte attività nel sistema nervoso centrale [29].

L'effetto pronunciato dei bioattivi di EnXtra sul recettore della proteina AchE rivela il suo forte potenziale come agente nootropico. Il limite per un punteggio di docking "buono" può variare leggermente da sistema a sistema, e la modifica dei raggi di van der Waals può modificare i punteggi in modo significativo. Il punteggio di docking < meno 6 è stato considerato come una buona capacità di legame del ligando ai recettori bersaglio. In questo studio, ciò può essere giustificato sulla base della natura idrofobica dei ligandi leganti e della cavità poco profonda del sito attivo sulle proteine bersaglio. Inoltre, poiché questi composti bioattivi sono presenti in

quantità considerevoli nell'estratto acquoso (EnXtra®), possono essere ulteriormente valutati come importanti biomarcatori

DOI: 10.4236/abc.2018.84006

77 progressi nella chimica biologica

S. Sivanandan et al.

per standardizzare il processo di estrazione per produrre un estratto con un potenziale psicostimolante ottimale.

Sulla base dell'analisi delle posizioni di aggancio, abbiamo selezionato le proteine bersaglio che presentano un ruolo significativo nella neurostimolazione. Come evidente dal glide score, i composti attivi di EnXtra® aumentano i livelli di dopamina, bloccandone l'assorbimento. Questo aumento dei livelli di dopamina può migliorare le prestazioni visuospatiali e la chiarezza mentale, portando a una migliore prontezza mentale. Quindi si può concludere che le molecole bioattive di EnXtra® diminuiscono l'assorbimento della dopamina e inibiscono il sito attivo dei recettori dell'adenosina e producono l'effetto di miglioramento dell'attenzione.

5. conclusione

Questo studio segnala per la prima volta il potenziale dei composti di *A. galanga* estratto per migliorare la lucidità mentale. Anche lo studio sull'attracco ha rivelato che pochi composti con punteggi di scorrevolezza apprezzabili possono servire come composti marcatori per fur-

®

Siamo obbligati alla Dott.ssa Santhi Natchimuthu per il suo sostegno e contributo nella conduzione di questo studio. Gli autori sono grati al signor Jayesh Chaudhary (Enovate Biolife) per il sostegno finanziario. Siamo anche grati alla Dott.ssa Shalini Srivastava per i suoi contributi tecnici, alla Sig.ra Rekha Patel per il suo supporto logistico e alla Sig.ra Neethi Menon per il suo supporto nel coordinamento con gli sponsor.

Contributi dell'autore

Lo studio è stato concettualizzato e progettato da Santhy Sivanandana. Il manoscritto è stato preparato e perfezionato attraverso gli sforzi collettivi di tutti gli autori elencati. Il dottor Surekha Pimple è stato sostanzialmente coinvolto nella preparazione del manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale per la pubblicazione.

Riferimenti

- [1] Fond, G., Micoulaud-Franchi, J.A., Macgregor, A., Richieri, R., Miot, S., et al. (2015) Neuroenhancement in Healthy Adults, Parte I: Potenziamiento cognitivo farmaceutico: una revisione sistematica. *Giornale di ricerca clinica e bioetica*, 6, 213.
 - [2] Gavernet, L., Talevi, A., Castro, E.A. e Bruno-Blanch L.E. (2008) Una metodologia QSAR combinata di screening virtuale 2D e 3D per la selezione di nuovi candidati anticonvulsivanti da una libreria di prodotti naturali. *QSAR e scienza combinatoria*, 27, 1120-1129.
 - [3] Rollinger, J.M., Steindl, T.M., Schuster, D., Kirchmair, J., Anrain, K., Ellmerer, E.P., Langer, T., Stuppner, H., Wutzler, P. e Schmidtke M. (2008) Screening virtuale basato sulla struttura per la scoperta di inibitori naturali della proteina di rivestimento del rinovirus umano. *Giornale di chimica medicinale*, 51, 842-851. <https://doi.org/10.1021/jm701494b>
- ulteriore standardizzazione rispetto al profilo fitochimico di EnXtra. Inoltre, sono necessarie indagini in vitro per indagare il proposto/possibile meccanismo d'azione di questi composti marcatori sulle proteine bersaglio.