

# МІРЫЦЭТЫН ЯК ПЕРСПЕКТЫЎНЫ ЛІГАНД ДЛЯ ЗВЯЗВАННЯ БЯЛКУ 3LFN ХВАРОБЫ ПАРКІНСАНА

## MYRICETIN AS A PERSPECTIVE LIGAND FOR BINDING 3LFN PROTEIN OF PARKINSON'S DISEASE

***M. B. Стацi<sup>1,2</sup>, В. С. Фольц<sup>1,2</sup>, С. Н. Шахаб<sup>1,2</sup>***

***M. Statsi<sup>1,2</sup>, O. Folts<sup>1,2</sup>, S. Shahab<sup>1,2</sup>***

*<sup>1</sup>Беларускі дзяржаўны ўніверсітэт, БДУ, г. Мінск, Рэспубліка Беларусь*

*<sup>2</sup>Установа адукацыі « Міжнародны дзяржаўны экалагічны інстытут  
імя А. Д. Сахарова « Беларускага дзяржаўнага ўніверсітэта, МДЭІ ім. А. Д. Сахарова БДУ,  
г. Мінск, Рэспубліка Беларусь  
nik.dragomirov@yandex.ru*

*<sup>1</sup>Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,  
Minsk, Republic of Belarus*

Хвароба Паркінсана з'яўляецца глабальнай праблемай, якая патрабуе новых метадаў і падыходаў як да лячэння, так і да яе даследавання. На сённяшні дзень тэрапія гэтай хваробы выключна сімптаматычная. Наше даследаванне дэманструе магчымасць выкарыстоўваць мірыцэтын як ліганд, які здольны фармаваць устойлівыя вадародныя сувязі з бялком 3LFN хваробы Паркінсана.

Parkinson's disease is a global problem that requires new methods and approaches to both treatment and research. To date, the therapy of this disease is exclusively symptomatic. Our study demonstrates the possibility of using myricetin as a ligand that is able to form stable hydrogen bonds with the 3LFN protein of Parkinson's disease.

*Ключавыя словы:* малекулярны докінг, міріцэтын, флавоны, антыаксідант, DFT, хвароба Паркінсана.

*Keywords:* molecular docking, myricetin, flavones, antioxidant, DFT method, Parkinson's disease.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-380-384>

Мірыцэтын (3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromen-4-one) уяўляе сабой флавор з замешчанымі гідроксігрупамі ў пазіцыях 3, 3', 4', 5, 5' і 7. Ён быў вылучаны з лісця васкавіцы чырвонай (*Mirtica rubra*) і іншых раслін. Змяшчаецца ў садавіне, гародніне, гарбаце і віне.

Сямейства Myricaceae, Polygonaceae, Primulaceae, Pinaceae і Anacardiaceae - найбагацейшыя крыніцы мірыцэтыну. Ён адыгрывае ролю інгібітара цыклааксігеназы 1, антыпухліннага агента, антыаксіданта, расліннага метабаліта, гіпаглікемічнага агента і герапратэктара.

Мірыцэтын праяўляе алелахімічную актыўнасць. Ён выкарыстоўваецца ў якасці антыаксіданта, антымутагена, антыбактэрыяльнага і супрацьвіруснага, антыгістаміннага, супрацьзапаленчага сродку [1].

Структура мірыцэтына звязана з многімі іншымі фенольнымі злучэннямі, такімі як кверцэтын, морын, кэмпферол. Мірыцэтын дэманструе вялікі тэрапеўтычны патэнцыял, асабліва супраць раку, а таксама можа выклікаць апатоз і можа інгібіраваць інвазію, міграцыю, адгезію.

У нядаўніх даследаваннях мірыцэтын індукваў падаўленне азоксіметану (AOM) / дэкстрану сульфата натрыю (DSS) у мадэлі (AOM / DSS), індукванага каліту пухліннага генэзу, спрыяў памяншэнню памеру паліпаў і запаленчых фактараў IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , p-NF- $\kappa$ B, IL-6, NF- $\kappa$ B і PCNA [2].

Шматлікія клеткавыя шляхі былі ўцягнутыя ў зніжэнне жыццяздольнасці клетак, індукцыю апатозу, падаўленне экспрэсіі бялку p21-актываванага кіназы-1 і фасфарыліраванай пазаклеткавай MAPK і актывацыю экспрэсіі бялку Bax, GSK3 $\beta$ , стымуляванне актыўнасці каспазы-3 і падаўленне  $\beta$ -кацэніна і цыкліна D1 адпаведна.

Мірыцэтын аслабляе пухлінную трансфармацыю ракавых клетак шляхам узаемадзеяння з анкапратэінамі, такімі як пратэінкіназа B (PKB) (Akt), Fyn, Janus kinase-сігналы і актывацыя JAK1-STAT3 MEK1. Акрамя таго, мірыцэтын таксама валодае антымідататычным эфектам, які тлумачыцца кантролем звышэкспрэсіі кіназы-1 (CDK1), якая з'яўляецца цыклін-залежнай, і нацэльваннем на смерць мітахондрый, якая прыводзіць да розных тыпаў гібелі клетак [3].

У сваю чаргу, бялок 3LFN з'яўляецца цыклін-залежнай кіназай, адпаведна, яго роля ўключае рэгуляцыю аднаўлення пашкоджанняў ДНК і транскрыпцыйных праграмаў, якія накіроўваюць дыферэнцыяванне клетак, апатоз і метабалічны струмень. Для хваробы Паркінсана ён мае значэнне, паколькі ўдзельнічае ў міелінацыі нервовага валакна.

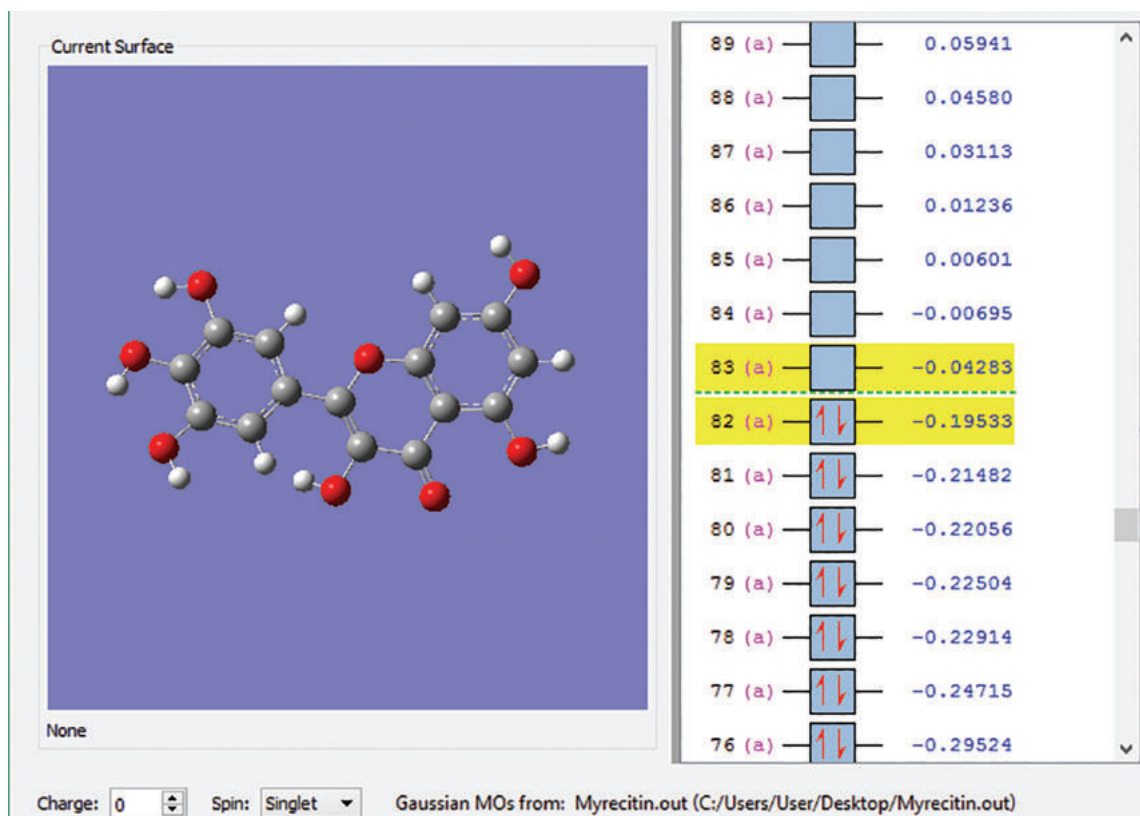
3LFN удзельнічае ў кантролі клеткавага цыкла Ён неабходны для меёза, але неабавязковы для мітоза. Дзейнічае пры пераходзе G1-S для прасоўвання транскрыпцыйнай праграмы E2F і ініцыявання сінтэзы ДНК,

і мадулюе прагрэсію G2; кантралюе тэрміны ўваходжання ў мітоз/меёз шляхам кантролю наступнай актывацыі фасфарыліраванага цыкліна B/CDK1 і каардынуе актывацыю цыкліна B/CDK1 ў цэнтраosome і ў ядры [3].

Вырашальная роля ў арганізацыі тонкага балансу паміж клеткавай праліферацыяй, гібеллю клетак і аднаўленнем ДНК у эмбрыянальных ствалавых клетках чалавека (hESCs). Актыўнасць CDK2 максімальная падчас S фазы і G2; актывуецца ўзаемадзеяннем з цыклінам E на ранніх стадыях сінтэзу ДНК, каб забяспечыць пераход G1-S, і пасля актывуецца цыклінам A2 (цыклін A1 у палавых клетках) на позніх стадыях рэплікацыі ДНК для кіравання пераходам ад S-фазы да фазы G2.

Цыклін E / CDK2 прадухіляе апасродкаванае акісляльным стрэсам Ras-індукаванае старэнне шляхам фасфарыявання MYC. Удзельнічае ў фазе G1-S кантрольнай кропкі пашкоджання ДНК, якая прадухіляе пачатак мітозу клеткамі з пашкоджанай ДНК; рэгулюе гамалагічную рэкамбінацыйна-залежную рэпарацыю шляхам фасфарыявання BRCA2, гэта фасфарыяванне нізкае ў S-фазе, калі рэкамбінацыя актыўная, але павялічваецца па меры прасоўвання клетак да мітозу.

Малекула мірыцэтына была аптымізавана і візуалізавана з выкарыстаннем Chem 3D і GaussView 6.0. Энергіі сувязяў утворанага комплексу былі разлічаны ў праграмным забеспячэнні Gaussian 09W пры выкарыстанні метаду DFT/B3LYP/MidiX, зыходзячы з рознасці  $E_{LUMO} - E_{HOMO}$  [4,5] (гл. Малюнак 1).



Малюнак 1 – Візуалізацыя малекулы пры дапамозе праграмага забеспячэння GaussView 6.0. Энергія найвышэйшай занятай атамнай арбіталі (82(a)), што з'яўляецца  $E_{HOMO}$  і энергія найвышэйшай незанятай атамнай арбіталі (83(a)), што з'яўляецца  $E_{LUMO}$ .

Малекулярны докінг быў выкананы ў праграме для інтэрактыўнай візуалізацыі і аналізу малекулярных структур UCSF Chimera пры дапамозе праграмага пакета AutoDock Vina, прызначанага для аўтаматызаванага малекулярнага докінгу. Для візуалізацыі ўтварэння вадародных сувязяў, электростатычных і стэрычных узаемадзеянняў ў комплексе ліганд-рэцэптар выкарыстоўвалі праграмае забеспячэнне Molegro Molecular Viewer.

Па выніках пяці сесій малекулярнага докінгу (Мал. 2) быў узяты сярэдні паказчык score, роўны -8,7. Пры гэтым устаноўлена, што пры энергіі комплексу ніжэй -8,7 кДж/моль адбываецца разрыў малекулы.

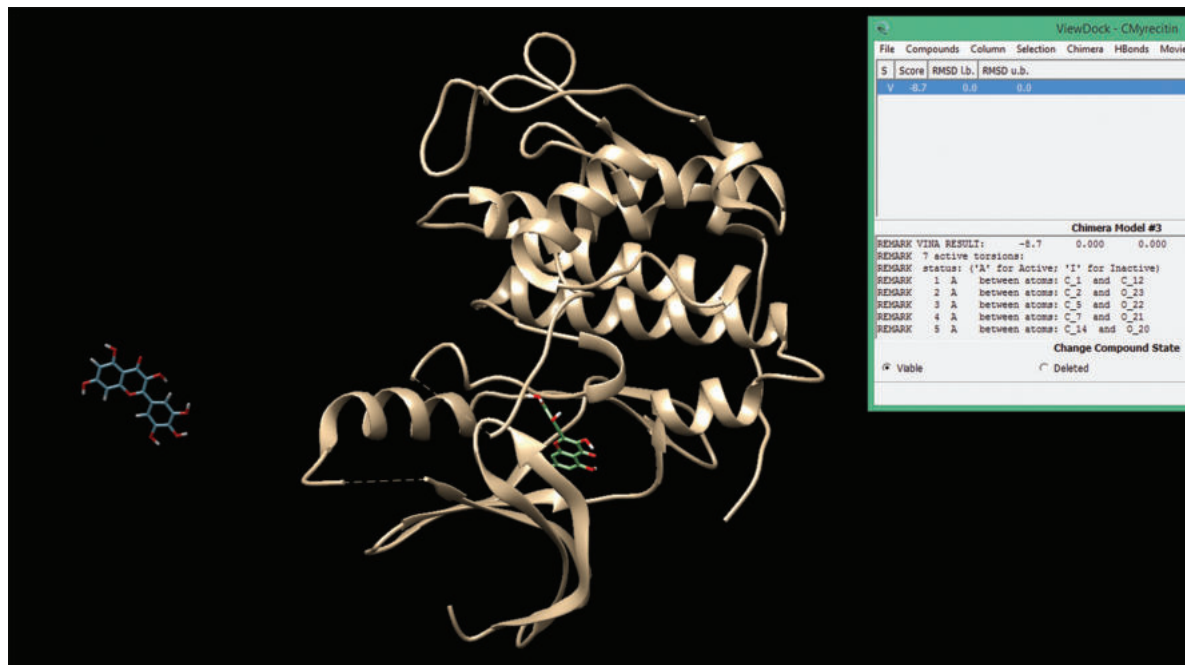
Важна адзначыць, што сувязі ўтвараюцца з розных бакоў малекулы. Як можна ўбачыць на малюнку 3, гетэрацыклічная частка малекулы звязваецца вадароднымі сувязямі з аспарагінам і глутамінам па палажэннях 145 і 81 адпаведна (Asp 145 і Glu 81). 3-кольца, звязанае з гетэрацыклічнай часткай, фармуе вадародныя сувязі з лізінам па палажэнні 89 і аспарагінам па палажэнні 86.

Агульная энергія (total energy) мае паказчык -76,549. Score дэманструе, што ліганд мірыцэтын утварае ўстойлівыя вадародныя сувязі са зрушэннем энергіі ў бок утварэнне комплексу з бялком-рэцэптарам 3LFN.

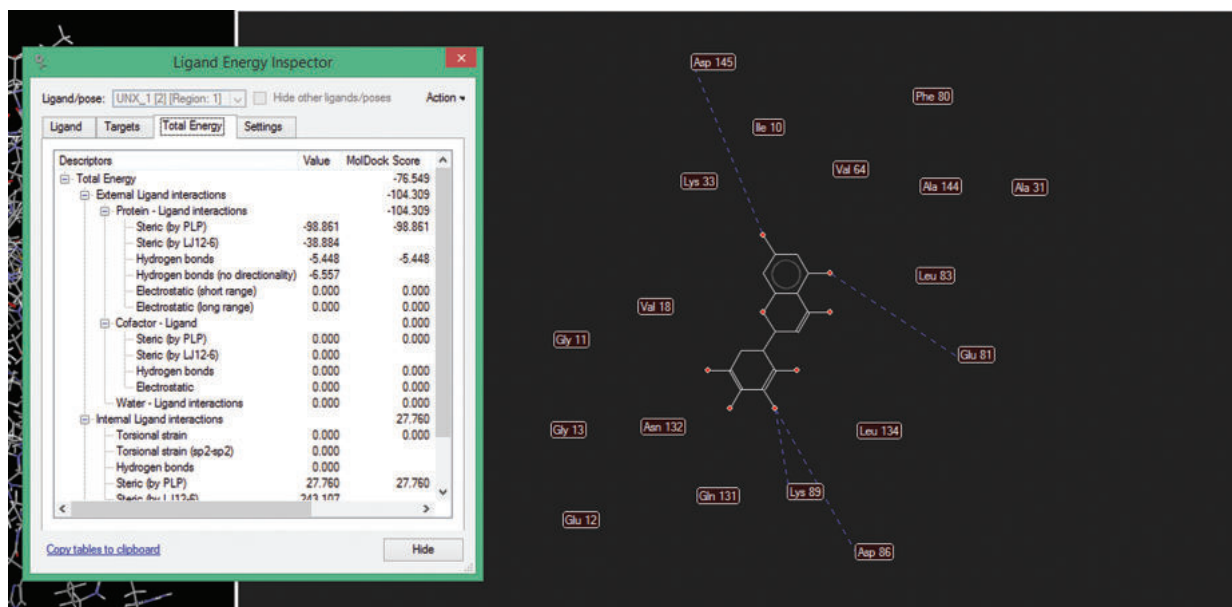
Для ацэнкі фармакакінетыкі і падабенства з лекавым сродкам быў выкарыстаны функцыянал бясплатнага вэб-інструмент SwissADME (Мал. 4). Як бачна з аналізу, малекула мірыцэтына не інгібіруе CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, што азначае, што мірыцэтын не перашкаджае працы ферментаў-монааксігеназ і нармальна метабілізуецца.

Аднак, дыяграма SwissDock Boiled egg паказвае, зыходзячы з разлікаў, што малекула мірыцэтына мае нізкую верагоднасць праходжання праз біялагічныя мембраны ў ЖКТ і гематаэнцэфалічны бар'ер (гл. Мал 5).

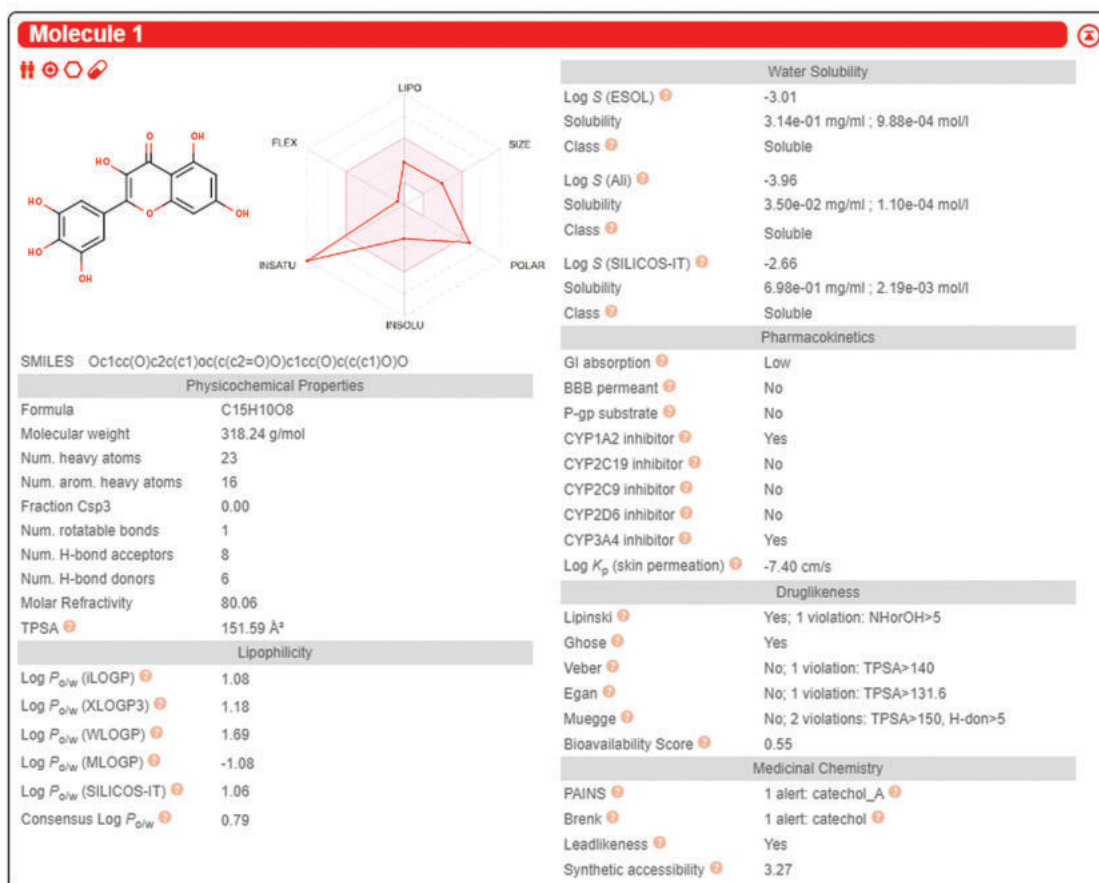
Найважнейшым паказчыкам для ацэнкі малекулы ў якасці лекавага сродку з'яўляецца адпаведнасць правілам Лепінскага. SwissADME паказвае толькі адно адхіленне па параметры insatu, насычанасці бензольных кольцаў. Адзначым, што першая рэкамендацыя ўвесці гэты параметр у ацэнку лекавых уласцівасцяў малекулы з'явілася толькі ў 2021 годзе ў сувязі з выказанай здагадкай пра ўплыў гібрыдызацыі атамных арбіталей на фармакакінетыку. Па нашых дадзеных, мноства лекавых злучэнняў, якія выкарыстоўваюцца ў медыцынскай практыцы, маюць адхіленне па параметры insatu.



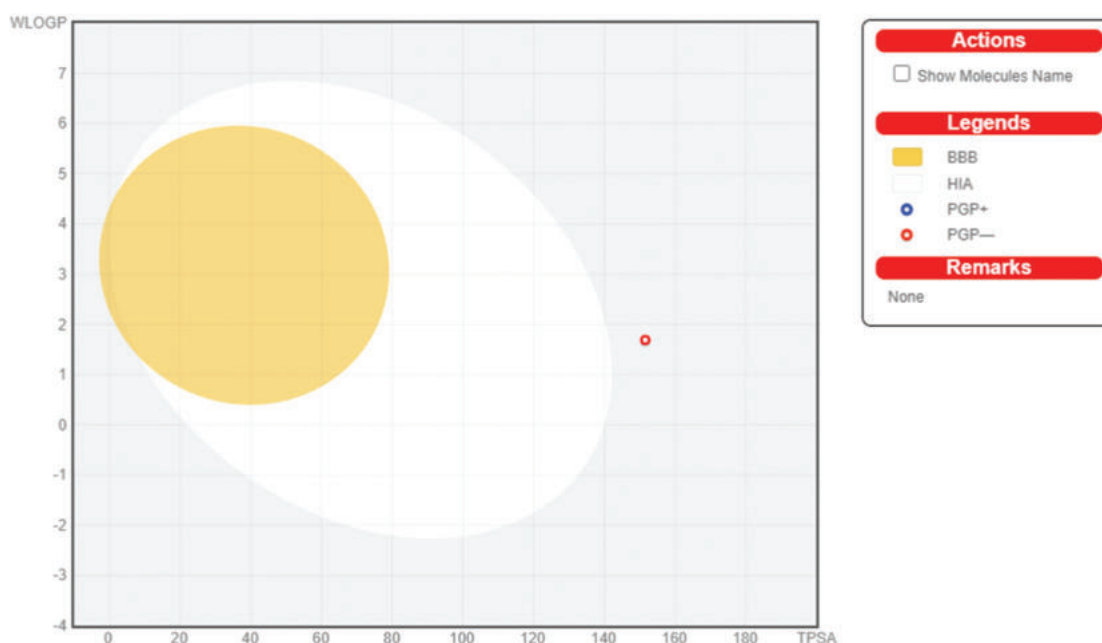
Малюнак 2 – Комплекс, які ўтварыўся ў выніку докінга ліганда мірыцэтына і рэцэптара 3LFN белка. Score=-8.7



Малюнак 3 – Візуалізацыя вадародных сувязяў пры ўтварэнні комплекса мірыцэтын-3LFN



Малюнок 4 – Табліца SwissADME з параметрамі фармакакінэтыкі мірыцэтына, падабенствам да лекавага сродку і фізіка-хімічнымі пазчыкамі



Малюнак 5 – Дыяграма SwissDock Boiled egg, якая дэманструе верагоднасць праходжання прамалекулы мірыцэтына праз біялагічныя бар'еры

Такім чынам, намі праведзена работа па ацэнцы звязвання малекулы мірыцэтына з бялком хваробы Паркінсана 3LFN. Устаноўлена, што мірыцэтын фарміруе ўстойлівыя вадародныя сувязі з бялком пры досыць нізкай энергіі комплексу. Мірыцэтын валодае добрымі фармакакінетычнымі ўласцівасцямі, паспяхова метабалізуецца, не нясе таксічнага эфекту і не з'яўляецца інгібітарам важных ферментаў. Гэта адкрывае перспектыву далейшага

тестування молекули мірцистину як кандидата на клінічні випробування і патентного агента зв'язання з іншими білками, задіяними в патогенезі хвороби Паркінсона.

#### ЛІТАРАТУРА

1. *Imran, M. et al.* Myricetin: A comprehensive review on its biological potentials. *Food Sci Nutr.* 2021; V. 910 – C. 5854–5868.
2. *Akhtar, S.* Anticancer potential of myricetin bulk and nano forms in vitro in lymphocytes from myeloma patients. *Archives of Toxicology*, 2021; V. 95(1). – C. 337–343.
3. *Flores, O.* Nuclear targeting of cyclin-dependent kinase 2 reveals essential roles of cyclin-dependent kinase 2 localization and cyclin E in vitamin D-mediated growth inhibition. *Endocrinology*. 2010 Mar; V. 151(3). – C. 896–908.
4. *Shahab, S.* DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease. *J of Molec Str.* 2021; V. 1228. – C. 339–350
5. *Kaviani, S.* Characterization of the binding affinity between some anti-Parkinson agents and metal ions: A DFT insight. *Inorganic Chem Com.* 2021; V.128 – C. 1003–1013

## QUANTUM-CHEMICAL MODELING AND MOLECULAR DOCKING OF THE BROMOCRIPTINE MOLECULE КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ МОЛЕКУЛЫ БРОМОКРИПТИНА

***O. Folts<sup>1,2</sup>, M. Statsi<sup>1,2</sup>, S. Shahab<sup>1,2</sup>***  
***О. Фольц<sup>1,2</sup>, Н. Стати<sup>1,2</sup>, С. Шахаб<sup>1,2</sup>***

*<sup>1</sup>Belarusian State University, BSU*

*<sup>2</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU*

*<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, БГУ, Минск, Республика Беларусь*

*<sup>2</sup>Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ  
г. Минск, Республика Беларусь  
osfolts@gmail.com*

Bromocriptine is a dopamine D2-receptor agonist with many bioactive properties. Bromocriptine is used in clinical practice as a drug for the treatment of hyperprolactinemia, Parkinson's disease, acromegaly, prolactinoma and other hormone-dependent pituitary adenomas and, more recently, diabetes and various other diseases [1].

Бромокриптин является агонистом дофаминовых D2-рецепторов и обладает многими биологически активными свойствами. Бромокриптин используется в клинической практике как препарат для лечения гиперпролактинемии, болезни Паркинсона, акромегалии, пролактиномы и других гормонозависимых аденом гипофиза, а в последнее время – сахарного диабета и ряда других заболеваний [1].

**Keywords:** B3LYP, TD-DFT, bromocriptine, spectrum.

**Ключевые слова:** B3LYP, TD-DFT, бромокриптин, спектр.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-384-387>

**Method 1.** The calculations were carried out on a personal computer with an Intel Core i5 processor (2.3 GHz 2-core) with the macOS Ventura operating system installed. To calculate the initial geometry of the molecule, the MM+ method of the Chem3D package was chosen. The MM+ method was chosen because it is intended for organic molecules, takes into account potential fields formed by all atoms of the calculated molecule, and also allows modification of calculation parameters. The equilibrium geometry of the molecule calculated by the semiempirical MM+ method is shown in Figure 1.

The calculation and complete optimization of the structure were performed using the non-empirical DFT/ RB3LYP method and the MidiX basis set [2]. The calculated electronic absorption spectrum of the molecule in a solvent medium is shown in Figure 2. The calculation demonstrated that the strongest electronic transition is observed at the absorption maximum  $\lambda = 302.79$  nm,  $f=0.3286$ . The transition refers to the transition of an electron to an excited singlet state:  $S_0 \rightarrow S_1$ . The other transitions have a small value of  $f$  and are forbidden by symmetry. A complete list of transitions is given in Table 1.