IN SILICO СВОЙСТВА РЕСВЕРАТРОЛА И КУРКУМИНА
IN SILICO PROPERTIES OF RESVERATROL AND CURCUMIN

М. В. Махахей[1], Н. В. Статы[1], С. Н. Шахаб[1,2], А. А. Августинович[1], Л. Н. Филиппович[1,2]

M. Makhakhei[1], M. Statsi[1], S. Shahab[1,2], A. Auhustsinovich[1], L. Filippovich[1,2]

[1]Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
marinka_17.10@mail.ru
[2] Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

[1] Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus,
[1] International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus
[2]Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk-, Republic of Belarus

Проведено квантово-химическое моделирование природных биологически активных веществ: ресвератрола и куркумина. Рассчитана их антиоксидантная активность - ширина запрещённой зоны, энергии граничных орбиталей HOMO и LUMO. Изучены фармакокинетические свойства структур с помощью интернет ресурсов: Molinspiration и Swiss Dock. Установлено, что данные соединения могут быть перспективными для создания на их основе лекарственных субстанций.

Quantum chemical modelling of natural biologically active substances: resveratrol and curcumin have been carried out. Their antioxidant activity - the band gap, the energies of the frontier orbitals HOMO and LUMO were calculated. The pharmacokinetic properties of the structures were studied using the Internet resources: Molinspiration and Swiss Dock. These compounds may be promising as the creation of medicinal substances based on them has been established.

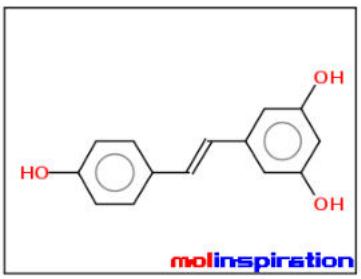
Ключевые слова: ресвератрол, куркумин, метод B3LYP, Molinspiration, SwissADME.

Keywords: resveratrol, curcumin, B3LYP method, Molinspiration, SwissADME.

https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-324-327

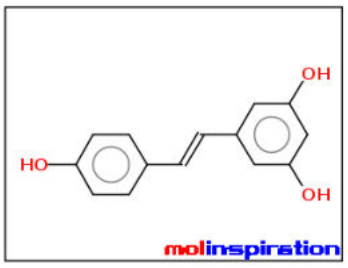
В последнее время значительно возрос интерес к скринингу соединений природного происхождения. Куркумин – естественный полифенол, получаемый из корня растения Куркума Лонга, использовался на протяжении веков в традиционной медицине Китая и Индии для лечения ран, инфекций и других проблем кожи. Куркумин обладает широким спектром фармакологически полезных свойств, таких как антиоксидантные, противоопухолевые, антимутагенные, противовирусные, противогрибковые и противовоспалительные свойства [1]. Ресвератрол представляет собой растительный токсин – природный фитоалексин, который выделяют некоторые растения во время стресса. Это вещество производится растениями в ответ на любые повреждения. Среди многочисленных позитивных эффектов ресвератрола – нормализация клеточного обмена и усиление транспорта кислорода, регуляция жирового обмена в печени, укрепление сосудистой стенки и снижение ее проницаемости, улучшение реологических показателей крови, противоаллергическое, кардиопротекторное, противовоспалительное, противораковое и сосудорасширяющее действие.

Наиважнейшим указателем для оценки молекулы в качестве лекарственного вещества является соответствие правилам Липински. Это правило важно учитывать при создании лекарств, когда фармакологически активный препарат поэтапно оптимизируется для повышения активности и селективности соединения, а также для обеспечения поддержания физико-химических свойств, присущих соединениям, подчиняющимся правилу Липински [2].



Molinspiration property engine v2021.10

miLogP	2.99
TPSA	60.68
natoms	17
MW	228.25
nON	3
nOHNH	3
nviolations	0
nrotb	2
volume	206.92



Molinspiration bioactivity score v2021.03

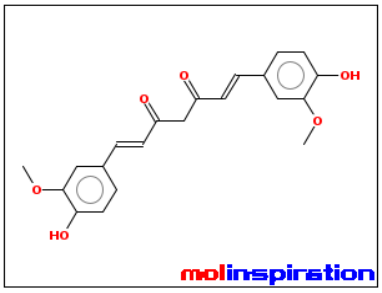
GPCR ligand	-0.20
Ion channel modulator	0.02
Kinase inhibitor	-0.20
Nuclear receptor ligand	0.01
Protease inhibitor	-0.41
Enzyme inhibitor	0.02

Get data as text (for copy / paste).

Get 3D geometry BETA

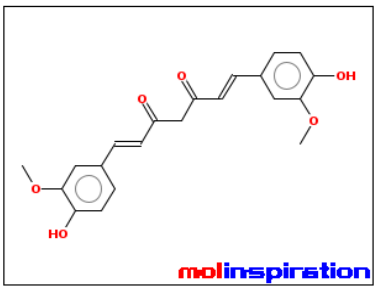
Рисунок 1 – Биологическая характеристика ресвератрола в интернет-ресурсе Molinspiration

Коэффициент распределения октанол-вода равен 2,99, отношение поляризованной площади поверхности молекулы к общей площади поверхности молекулы 60,68, молекулярная масса ресвератрола 228,25, 3 акцептора водородной связи, 3 донора водородной связи, 2 нетерминальных вращающихся связи и нет отклонений. Молекула ресвератрола имеет среднюю активность.



Molinspiration property engine v2021.10

miLogP	2.30
TPSA	93.07
natoms	27
MW	368.38
nON	6
nOHNH	2
nviolations	0
nrotb	8
volume	332.18



Molinspiration bioactivity score v2021.03

GPCR ligand	-0.06
Ion channel modulator	-0.20
Kinase inhibitor	-0.26
Nuclear receptor ligand	0.12
Protease inhibitor	-0.14
Enzyme inhibitor	0.08

Get data as text (for copy / paste).

Get 3D geometry BETA

Рисунок 2 – Биологическая характеристика куркумина в интернет-ресурсе Molinspiration

Коэффициент распределения октанол-вода равен 2,30, отношение поляризованной площади поверхности молекулы к общей площади поверхности молекулы 93,07, молекулярная масса ресвератрола 368,38, 6 акцепторов водородной связи, 2 донора водородной связи, 8 нетерминальных вращающихся связей и нет отклонений. Молекула куркумина имеет среднюю активность.

Для оценки фармакокинетики и схожести с лекарственными веществами использован функционал бесплатного веб-инструмента SwissADME.

Как видно из анализа молекула ресвератрола (рис. 3) не ингибирует CYP2C19, CYP2D6, что обозначает, что ресвератрол не мешает работе ферментов – монооксигеназ и нормально метаболизируется. Ресвератрол является ингибитором цитохромов CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 – меньше дозировка для достижения токсического эффекта. Имеется одно отклонение по количеству атомов, имеющих sp3 гибридизацию.

Молекула куркумина (рис. 4) так же не ингибирует CYP2C19, CYP2D6, следовательно куркумин не мешает работе ферментов – монооксигеназ и нормально метаболизируется. Куркумин является ингибитором цитохромов CYP2C9, CYP3A4. Имеется одно отклонение по количеству атомов, имеющих sp3 гибридизацию.

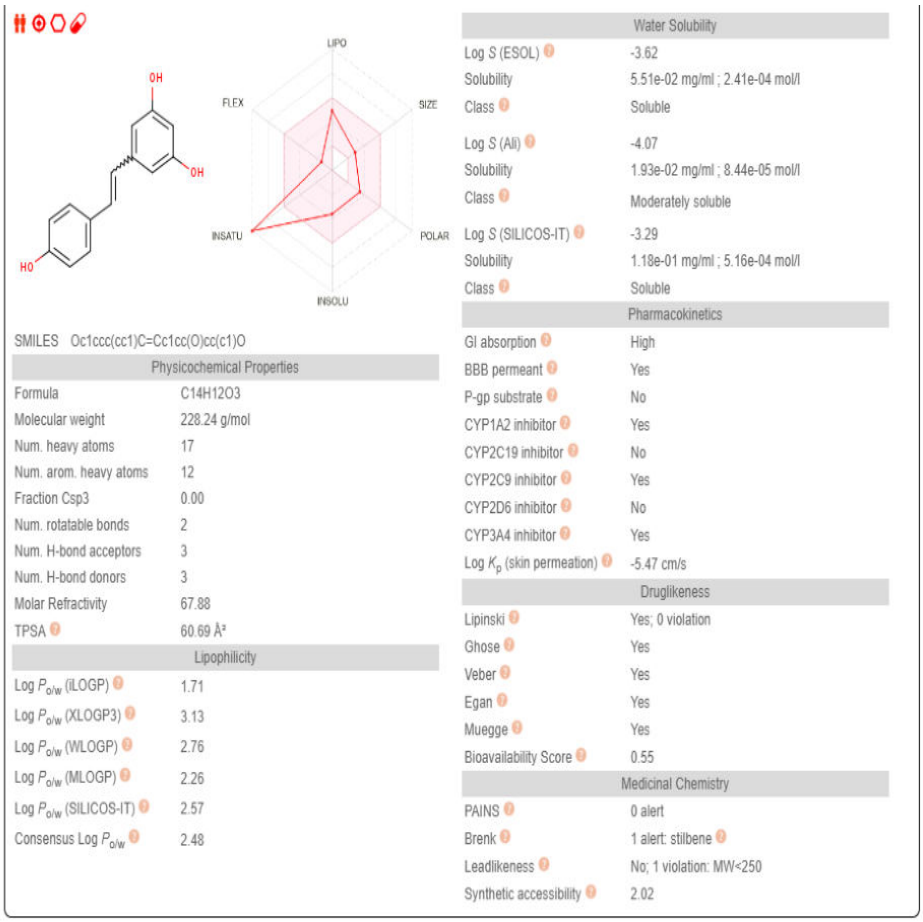


Рисунок 3 – Фармакокинетические свойства ресвератрола в интернет-ресурсе Swiss Dock

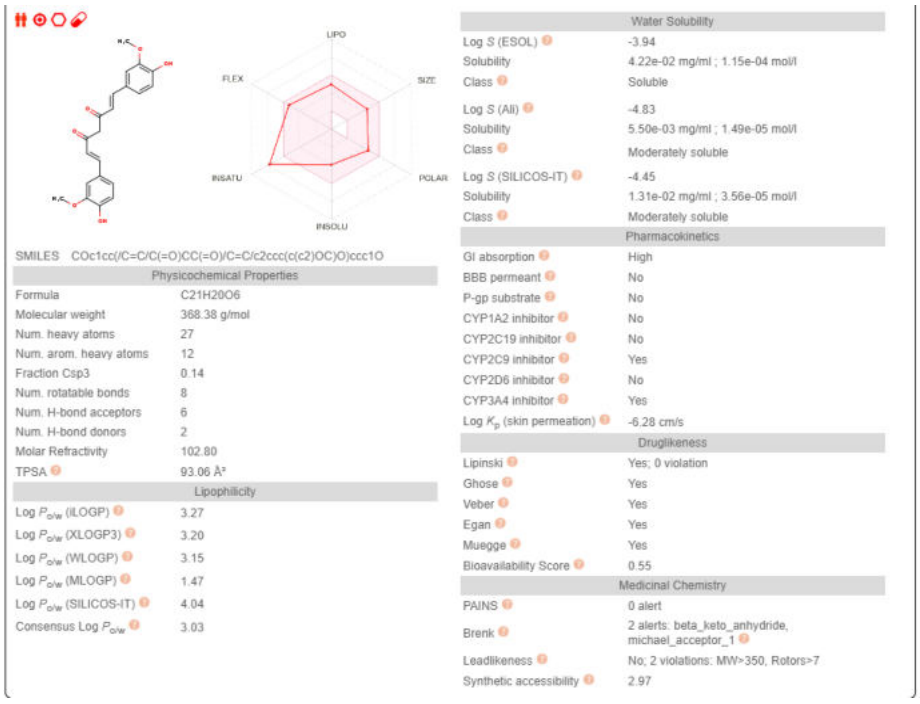


Рисунок 4 – Фармакокинетические свойства куркумина в интернет-ресурсе Swiss Dock

Молекулы ресвератрола и куркумина оптимизированы и визуализированы с использованием пакета программ Chem 3D и GaussView 6.0. Энергии связей полученных комплексов рассчитаны в программном обеспечении Gaussian 09W при использовании метода B3LYP, исходя из разности E_{LUMO} - E_{HOMO} [3].

Энергия HOMO непосредственно связана с потенциалом ионизации (I), а энергия LUMO связана с сродством электронов (A). «Твердость» (η) соответствует ширине запрещенной зоны между HOMO и LUMO. Молекула с небольшим значением ширины запрещенной зоны обладает высокой химической реактивностью, низкой кинетической стабильностью и является «мягкой» молекулой, а «твердая» молекула имеет большое значение запрещенной зоны [4].

Таблица 1

Электрические свойства ресвератрола и куркумина методом B3LYP/3-21G

B3LYP/3-21G	Ресвератрол	Куркумин
E_{LUMO}, eV	-0,055	-0,087
E_{HOMO}, eV	-0,183	-0,201
E_g, eV	0,128	0,114
I, eV	0,183	0,201
A, eV	0,055	0,087
η, eV	0,155	0,157
χ, eV	0,21	0,244
μ, eV	-0,119	-0,144
ω, eV	0,045	0,065
S, eV	6,45	6,36

Исходя из значений энергии HOMO и LUMO (табл. 1), можно рассчитать электрические свойства ресвератрола, полученные методом B3LYP/3-21G:

E_{LUMO}= - 0,055 eV, E_{HOMO} = - 0,183 eV, ширина запрещенной зоны E_g = 0,128 eV. Потенциал ионизации I = 0,183 eV; сродство к электрону A = 0,055 eV; твёрдость η = 0,155 eV; электроотрицательность χ = 0,21 eV; электронный химический потенциал μ = - 0,119 eV; электрофильность ω = 0,045 eV; мягкость S = 6,45 eV.

Исходя из значений энергии HOMO и LUMO (табл. 1), можно рассчитать электрические свойства куркумина, полученные методом B3LYP/3-21G:

E_{LUMO}= - 0,087 eV, E_{HOMO} = - 0,201 eV, ширина запрещенной зоны E_g = 0,114 eV. Потенциал ионизации I = 0,201 eV; сродство к электрону A = 0,087 eV; твёрдость η = 0,157 eV; электроотрицательность χ = 0,244 eV; электронный химический потенциал μ = - 0,144 eV; электрофильность ω = 0,065 eV; мягкость S = 6,36 eV.

Значения полной энергии молекул куркумина и ресвератрола, полученные неэмпирическим методом B3LYP/3-21G, -1248.9952553 и -757.4462667, соответственно. Данные соединения соответствуют всем пунктам правила Липински, следовательно они могут быть использованы для дальнейших исследований и создания лекарственных субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махахей, М. В. Пленки на основе поливинилового спирта и куркумина / М. В. Махахей, Л. Н. Филиппович, Ж. В. Игнатович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед, Е. П. Лобанова // Сахаровские чтения 2022 года: экологические проблемы XXI века : материалы 22-й Международной научной конференции, 19–20 мая 2022 г., г. Минск, Республика Беларусь : в 2 ч. / Междунар. гос. экол. ин-т им. А. Д. Сахарова Бел. гос. ун-та; редкол. : А. Н. Батян [и др.] ; под ред. д-ра ф.-м. н., проф. С. А. Маскевича, к. т. н., доцента М. Г. Герменчук. – Минск : ИВЦ Минфина, 2022. – Т. 1. – 279 с.

2. Oprea, T. I. Is there a difference between leads and drugs? A historical perspective / T. I Oprea. [et al.] // J of Chemical Information and Modeling. – 2001. – Vol. 41, № 5. – P. 1308–1315.

3. Shahab, S. DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease/ S. Shahab, M. Sheikhi, R. Alnajjar, S. A. Saud, M. Khancheuski, A. Strogova // Journal of Molecular Structure –2021. – V. 1228. – P. 339-350.

4. Chen, W. Structure, electronic properties, and radical scavenging mechanisms of daidzein, genistein, formononetin, and biochanin A: A density functional study / W. Chen // Journal of Molecular Structure THEOCHEM. – 2014. – Vol. 16. – P. 177- 85.