

УДК: 577.322:615.9:632.95.024:547.972.3:615.256.51

**Акішева А. С., здобувачка третього
(доктор філософії) рівня вищої освіти**

**Сідлецький О. С., здобувач третього
(доктор філософії) рівня вищої освіти**

Макаренко О. А., д. біол. н., ст. н. с.

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова (м. Одеса, Україна)

makolga29@gmail.com

ДОКІНГ-АНАЛІЗ ВЗАЄМОДІЇ КВЕРЦЕТИНУ, α -ЦИПЕРМЕТРИНУ З α -РЕЦЕПТОРОМ ЕСТРОГЕНУ

***Анотація.** Представлено результати докінг-аналізу кверцетину, α -циперметрину з ліганд-зв'язуючими доменами α -рецептору естрогену, а також – лікоподібності кверцетину. Встановлено афінність сполук до рецептора естрогену: здатність α -циперметрину проявляти антагоністичну, а кверцетину – агоністичну відносно рецептора разом з його лікоподібністю. Агоністичні та лікоподібні ефекти кверцетину роблять його застосування доцільним проти ендокринних порушень, викликаних α -циперметрином.*

***Ключові слова:** молекулярний докінг, α -рецептор естрогену, кверцетин, α -циперметрин.*

Abstract. The work is devoted to the docking analysis of quercetin, α -cypermethrin with the ligand-binding domains of the α -estrogen receptor, as well as the medicinal properties of quercetin. The affinity of the compounds to the estrogen receptor was established, and the ability of α -cypermethrin to exert an antagonistic effect on the estrogen receptor. The use of quercetin against endocrine disorders caused by α -cypermethrin is expedient due to its agonistic action and medicinal characteristics.

Key words: molecular docking, α -estrogen receptor, quercetin, α -cypermethrin.

Сьогодні існує підвищений ризик розвитку патологічних наслідків інтоксикації пестицидами з боку фізіологічних систем, які залежать від ендокринної функції гонад. Токсичність пестицидів обумовлена і тим, що в наслідок їх метаболічних перетворень генерується велика кількість активних форм кисню, що викликає інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів. Серед пестицидів одним з найбільш поширених є циперметрин та його стереоізомери, які широко використовуються для боротьби зі шкідниками в сільському господарстві та охороні здоров'я [5]. Циперметрин завдає великої шкоди ендокринній функції статевих залоз через зв'язування з рецепторами естрогену (ER). Однак, мало що відомо про токсичні властивості його стереоізомеру – α -циперметрину. Тому є доцільним уточнення ефектів α -циперметрину, а також пошук засобів профілактики ускладнень дії пестициду. Припустили, що ефективним засобом захисту від інтоксикації пестицидами можуть виступити біофлавоноїди, завдяки здатності зв'язуватися з ER і пригнічувати перекисні процеси, зокрема кверцетин [2]. Молекулярний докінг (*in silico*) є одним із популярних прийомів, який зазвичай використовується для прогнозування пози ліганду та прогнозування афінності зв'язування ліганду [1].

Тому мета дослідження – визначення механізмів зв'язування кверцетину, α -циперметрину з α -рецептором естрогену, особливостей фармакокінетики та профілю токсичності цих сполук.

Процедуру молекулярного докінгу кверцетину, α -циперметрину провели з використанням кристалічних структур ліганд-зв'язуючого домену (ЛЗД) ER α : 3ERT, 1GWR, 1ERE та 1ERR з бази даних біологічних макромолекул PDB <http://www.rcsb.org/>. 3ERT – кристалічна структура ER α -ЛЗД людини в комплексі з 4-гідрокситамоксифеном (ОХТ), який є активним метаболітом тамоксифену з антиестрогенною дією. 1GWR та 1ERE – кристалічні структури ER α -ЛЗД людини в комплексі з естрадіолом, який є ендогенним агоністом. 1ERR – лігандзв'язуючий домен рецептора естрогену людини в комплексі з ралоксифеном – препарат з вираженим агоністичним впливом на ER α кісткової тканини, використовується при лікуванні менопаузального остеопорозу.

Моделювання проводили за допомогою трьох різних пакетів програмного забезпечення для докінгу: Glide, AutoDock та AutoDock Vina.

AutoDockTools-1.5.7 та AutoDockVina. Докінг (параметри: вільна енергія зв'язку, внесок окремих типів взаємодій, середня енергія зв'язку) проводили на підставі даних силового поля з використанням 80 генерацій (generations) гнучких конформацій ліганду (аналіз 300 станів у кожній генерації, population size) [1].

Schrödinger Maestro Glide. Білок був змодельований за допомогою Protein Preparation of Schrödinger Suite; щоб підготувати структуру білка, були додані атоми водню та оптимізовані водневі зв'язки. Ліганди були підготовлені за допомогою модуля LigPrep із набору Schrödinger перед тим, як приступити до докінгу [3].

Якість геометричних контактів та їх енергію використовували для розрахунку взаємодії між білковими комплексами та лігандами. Для ранжування лігандів на основі їх G-показників використані формули:

G-показник = $(0,05 \cdot \text{vdW}) + (0,15 \cdot \text{Coul}) + \text{Lipo} + \text{Hbond} + \text{Metal} + \text{Rewards} + \text{RotB} + \text{Site}$, де vdW – енергія Ван-дер-Ваальса, Coul представляє кулонівську енергію, термін Lipo пояснює ліпофільність, Rewards описує сприятливі гідрофобні взаємодії, Hbond означає термін водневого зв'язку, Metal надає інформацію про зв'язування металу, RotB розповідає про знищення та заморожування поворотних зв'язків, а Site визначає полярні взаємодії в активному центрі.

Для *in silico* дослідження фармакокінетичних властивостей та токсичності кверцетину та α -циперметрину були використані платформи для швидкого аналізу кількох фармакокінетичних властивостей pkCSM, онлайн сервер admetSAR та SwissADME із налаштуваннями за замовчуванням шляхом подання хімічних структур у форматі SMILE [4].

За результатами *in silico* прогнозування, кверцетин володіє агоністичними властивостями до ER α , оскільки виявлені низькі значення енергії зв'язування (AutoDock – 8,7 ккал/моль, Vina – 9,4 ккал/моль, Gscore – 9,38 ккал/моль) цього ліганду з 1ERR та спостерігається утворення водневих зв'язків з залишками амінокислот GLU 353, HIE 524 (1GWR, 1ERE), подібно до механізму зв'язування референтних лігандів.

Докінг-аналіз з використанням програмного забезпечення Schrödinger Maestro Glide встановив, що α -циперметрин володіє вираженими антагоністичними властивостями до ER α , в той час як AutoDock передбачає сильне зв'язування з 1ERE, що свідчить і про агоністичний ефект α -циперметрину по відношенню до ER α .

Метаболіти α -циперметрину DCCA та 3-PBA мають досить високі значення вільної енергії зв'язування з використанням різних моделей докінгу,

особливо AutoDock та AutoDockVina, що може означати низьку афінність до ER α . У більшості випадків кверцетин проявляв міцніші прогнозовані взаємодії з естрогеновим рецептором, ніж DCSA та 3-PBA, тому можна припустити, що кверцетин може витіснити метаболіти α -циперметрину з рецепторів і таким чином проявляти естрогеноподібну дію.

На основі прогнозованих результатів фармакокінетичних властивостей можна зробити висновок, що кверцетин може впливати на виведення α -циперметрину через активність, пов'язану з роботою Р-глікопротеїну. Пестицид α -циперметрин також проявляє активність як субстрат та інгібітор декількох ферментів цитохрому P450, зокрема CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, що може впливати на метаболізм інших ліків.

Результати дослідження *in silico* показали відсутність мутагенної дії досліджуваних речовин, а також більш безпечний профіль властивостей кверцетину та високу токсичність α -циперметрину.

За допомогою «правила п'яти» Ліпінського для оцінки властивостей ADME (absorption, distribution, metabolism and excretion) встановили критерії лікоподібності кверцетину. Це надає можливість розглядати його як компонент профілактики при інтоксикації піретроїдними інсектицидами, зокрема α -циперметрином.

Таким чином, в дослідженні встановлена токсична дія пестициду α -циперметрину, яка направлена на порушення ендокринної функції статевих залоз, що може бути пов'язано із його високою афінністю до ER α та антагоністичною дією. Кверцетин – флавоноїд з вираженими агоністичними властивостями до ER може бути застосований з метою профілактики ускладнень інтоксикації α -циперметрином на основі його агонізму до рецепторів естрогенів, фармакокінетичних та лікоподібних параметрів, а також відсутності токсичного впливу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / Morris G. M. [et.al.]. 2009. *J. Computational Chemistry*. 2009. V. 16. P. 2785-91.
2. Determination and analysis of agonist and antagonist potential of naturally occurring flavonoids for estrogen receptor (ER α) by various parameters and molecular modelling approach / N. V. Puranik [et al.]. *Scientific Reports*. 2019. V. 9(1). P. 7450. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43768-55>.
3. Integrated Assessment for the Estrogenic Effects of Pyrethroid Compounds: Defining the Molecular Initiating Events and Key Events for the Adverse

Outcome Pathway / D. M. D. Ortiz, J. Park, H. Lee, & K. Park. *Toxics*. 2024. V.12(3). P. 218. <https://doi.org/10.3390/toxics12030218>

4. Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. V. 58 (9). P. 4066-4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>

5. Pyrethroid pesticide exposure and risk of primary ovarian insufficiency in Chinese women / Li C. [et al.] *Environmental Science & Technology*. 2018. V. 52 (5). P. 3240-3248. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06689>