

**Ю. П. Буренкова**

**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ФЛАВОНОИДОВ  
ГОЛУБИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ С АЛЬДОЗОРЕДУКТАЗОЙ ЧЕЛОВЕКА**

*Научный руководитель канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв*

*Кафедра общей химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** Приведены результаты молекулярного докинга флавоноидов голубики обыкновенной (лютеолина, кверцетина, мирицетина, кемпферола, таксифолина) с ферментом альдозоредуктазой человека. Приведен перечень аминокислотных остатков, участвующих в связывании.

**Ключевые слова:** флавоноиды, голубика, докинг, альдозоредуктаза.

**Resume.** The results of molecular docking of northern bilberry flavonoids (luteolin, quercetin, myricetin, kaempferol, taxifolin) with aldose reductase human enzyme are described in the article. A list of binding amino acid residues and one of the docking graphical results are provided.

**Keywords:** flavonoids, northern bilberry, docking, aldose reductase.

**Актуальность.** Сахарный диабет 2 типа одно из самых распространенных заболеваний. Пропорционально росту заболеваемости растет число осложнений, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни на 10-20%. На фоне дефицита инсулина активируется сорбитоловый путь метаболизма глюкозы, играющий роль в патогенезе диабетических катаракт, полинейропатий, макро- и микроангиопатий [3, 5]. Одно из растений, действующее как антиоксидант и оказывающее протекторное действие, а также ингибирующее ключевой фермент сорбитолового пути – альдозоредуктазу, – голубика обыкновенная (*Vaccinium uliginosum*) [2, 3].

**Цель:** изучить влияние биологически активных веществ голубики на организм человека с сахарным диабетом. Оценить возможность взаимодействия флавоноидов голубики с альдозоредуктазой человека.

**Материал и методы.** Докинг проводился с помощью “Molecular Docking Server” ([www.dockingserver.com](http://www.dockingserver.com)). Структура фермента (К.Ф 1.1.1.21) взята из базы “Protein Data Bank” ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)). Код – 1PEI. Лиганды – CID 5280343 (кверцетин), CID 5280445 (лютеолин), CID 5281672 (мирицетин), CID 5280863 (кемпферол), CID 439533 (таксифолин) – из базы “PubChem” ([www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)).

**Результаты и их обсуждение.** Флавоноиды – вещества полифенольной природы, защищающие растения от неблагоприятных факторов внешней среды, выполняют аналогичные функции и у животных, организм которых не производит этих веществ, но потребляет их с пищей. Среди флавоноидов голубики были исследованы такие как лютеолин, кверцетин, мирицетин, кемпферол, лютеолин. Помимо антидиабетической активности, они способны снизить риск развития множества хронических заболеваний. Исследования действия флавоноидов показывают их способность влиять на различные процессы жизнедеятельности, как отдельных клеток, так и организма в целом [1, 5].

Проведено сравнение способности ингибировать альдозоредуктазу разными флавоноидами голубики обыкновенной с использованием литературных данных [4]. Самый сильный ингибитор из исследуемых – лютеолин. За ним в порядке убывания активности идут кверцетин, мирицетин, кемпферол и таксифолин. Флавоноиды связываются с активным центром альдозоредуктазы человека за счёт полярных и гидрофобных взаимодействий. Водородные связи образуются редко.

По результатам докинга свободная энергия связывания (при расчете интервала с  $\alpha = 0,05$ ) наименьшая у лютеолина –  $-5,07 \pm 0,48$  ккал/моль. Среднее значение энергии связывания для кверцетина  $-4,92 \pm 0,52$  ккал/моль, для мирицетина  $-4,51 \pm 0,56$  ккал/моль (рисунок 1: а) зеленым – мирицетин, темно синим - связывающие аминокислотные остатки (остальная часть белка опущена); б) фиолетовым – мирицетин, аминокислотные остатки – зеленым), для кемпферола –  $-4,51 \pm 0,49$  ккал/моль. Самая высокая средняя свободная энергия связывания у таксифолина –  $-4,22 \pm 0,58$  ккал/моль. Из этого следует, что из всех исследованных флавоноидов голубики обыкновенной, таксифолин хуже всего ингибирует альдозоредуктазу. Активность флавоноидов как ингибиторов по результатам докинга аналогична теоритически рассчитанной.

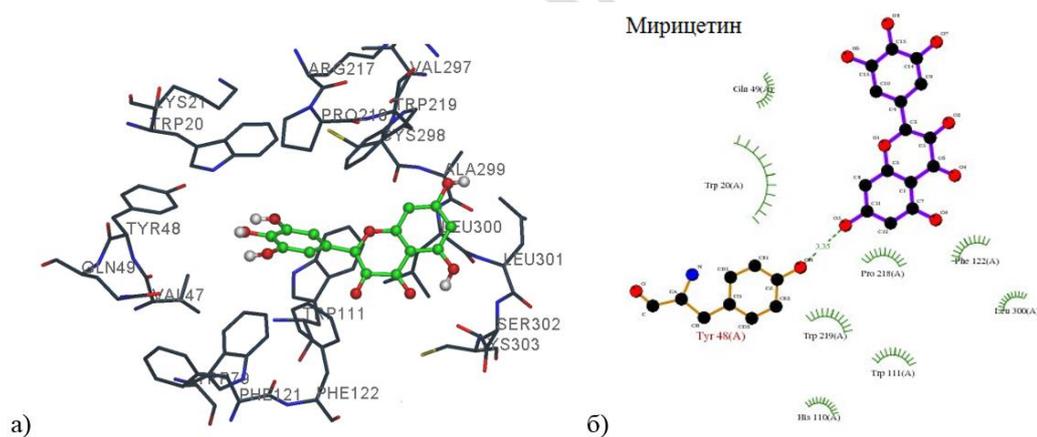


Рисунок 1 – Взаимодействие мирицетина с альдозоредуктазой 3D

Полярные взаимодействия осуществляются с помощью GLN49, TRP20, TRP111, TYR48. Гидрофобные взаимодействия осуществляются с помощью PHE122, TRP219, LEU300, VAL47, PRO218. HIS110 правильно ориентирует лиганд в активном центре. Данные взаимодействия позволяют наиболее выгодным образом осуществить ингибирование фермента альдозоредуктазы, тем самым способствуя отдалению наступления тяжелых последствий сахарного диабета при употреблении голубики (таблица 1).

Таблица 1. Связывающие аминокислотные остатки

Аминокислотные остатки	Лиганд				
	Лютеолин	Кверцетин	Мирицетин	Кемпферол	Таксифолин

TRP20	TRP20 VAL47	TRP20 VAL47	TRP20 VAL47	TRP20 VAL47	TRP20
VAL47	GLN49 TRP111	TYR48 GLN49	TYR48 GLN49	TYR48 GLN49	TYR48
TYR48	PHE122	TRP79 HIS110	TRP79 HIS110	TRP79 HIS110	GLN49
GLN49	PRO218	TRP111	TRP111	TRP111	PHE121
HIS110	CYS298	PHE122	PHE122	PHE122	PHE122
TRP111	LEU300	PRO218	PRO218	PRO218	PRO218
PHE122	LEU301	TRP219	TRP219	TRP219	TRP219
PRO218	SER302	LEU300	LEU300	LEU300	LEU300
TRP219					SER302
LEU300					

Кроме ингибирования фермента альдозоредуктазы, флавоноиды голубики обыкновенной проявляют антиоксидантное действие [1, 3, 5]. Таким образом, они способны нормализовать метаболизм клеток организма человека.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о хорошей способности флавоноидов голубики ингибировать альдозоредуктазу, что в комплексе с антиоксидантной активностью и другими свойствами флавоноидов является причиной для применения её при сахарном диабете 2 типа. Это выгодно и с экономической точки зрения, а также с позиции охраны окружающей среды – голубика обыкновенная более проста в культивировании, и может быть выращена на плантациях, в отличие от черники, которую заготавливают в естественных условиях произрастания. Данное обстоятельство, как и подтвержденная экспериментально, лучшая противодиабетическая активность голубики, чем черники [2], дает основание для включения её в комплексную терапию компенсированных форм сахарного диабета 2 типа.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликовано 1 статья в сборниках материалов, 2 тезиса докладов, получено 3 акта внедрения в образовательный процесс (кафедры общей химии, биоорганической химии, а также организации фармации БГМУ).

*Y. P. Burenkova*

## MOLECULAR DOCKING OF NORTHERN BILBERRY FLAVONOIDS WITH THE HUMAN ALDOSEREDUCTASE

*Tutor associate professor V. V. Khrustalev*

*Department of General Chemistry,  
 Belarusian State Medical University, Minsk*

### Литература

1. Тараховский, Ю. С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина [Текст]\* / Ю. С. Тараховский, Ю. А. Ким, Б. С. Абдрасилов и др. — Пушино: Synchrobook, 2013. — 310 с.
2. Цимбалист, Н. А. Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора противодиабетического [Текст]\*: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Н. А. Цимбалист. — Пермь, 2008. — 22 с.
3. Atef E. Abd El-Baky Quercetin protective action on oxidative stress, sorbitol, insulin resistance and  $\beta$ -cells function in experimental diabetic rats [Text]\*/ Atef E. Abd El-Baky // International Journal of

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –  
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

Pharmaceutical Studies and Research Vol. II. — 2011, April-June. — Issue II. — P. 11–18. — E-ISSN  
22294619.

4. Matsuda, H. Structural requirements of flavonoids and related compounds for aldose reductase  
inhibitory activity [Text]\*/ H. Matsuda, T. Morikawa, I. Toguchida, et al. // Chemical and  
Pharmaceutical Bulletin — 2002. — Vol. 50. — № 28. — P. 788-795.

5. Stefek, M. Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic  
cataract [Text]\* / M. Stefek // Interdisciplinary Toxicology. — 2011. — Vol. 4(2). — P. 69-77.