

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.112>МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ КУРКУМИНА: ПОИСК ВЫСОКОАФФИННЫХ КОНФОРМАЦИЙ ДЛЯ
УВЕЛИЧЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ

Научная статья

Кисиева М.Т.^{1,*}, Альборов Р.С.², Бидарова Ф.Н.³¹ ORCID : 0000-0002-0960-0980;² ORCID : 0009-0008-5002-1965;³ ORCID : 0000-0002-6346-9872;^{1,2,3} Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (mananakisieva[at]mail.ru)

Аннотация

Исследование посвящено молекулярному докингу куркумина, природного соединения, известного своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Основной целью является обнаружение потенциально валидного кандидата для включения его в состав лекарственного средства, повышающего биодоступность куркумина, что является ключевым фактором для его эффективного использования в терапии. Используются методы молекулярного моделирования и докинга с ферментом СУРЗА4 с помощью AutoDock Vina. Результаты показывают возможный путь повышения эффективности куркумина, через образование стабильных комплексов с лизофосфатидилхолином. Эти результаты могут быть использованы для разработки новых лекарственных средств куркумина с улучшенными фармакокинетическими характеристиками.

Ключевые слова: молекулярный докинг, компьютерный дизайн лекарственных средств, куркумин, AutoDock Vina.

MOLECULAR DOCKING OF CURCUMIN: SEARCHING FOR HIGH-AFFINITY CONFORMATIONS TO
INCREASE BIOAVAILABILITY

Research article

Kisieva M.T.^{1,*}, Alborov R.S.², Bidarova F.N.³¹ ORCID : 0000-0002-0960-0980;² ORCID : 0009-0008-5002-1965;³ ORCID : 0000-0002-6346-9872;^{1,2,3} North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

* Corresponding author (mananakisieva[at]mail.ru)

Abstract

The study is dedicated to the molecular docking of curcumin, a natural compound known for its antioxidant and anti-inflammatory properties. The main objective is to discover a potentially valid candidate for its inclusion in a drug formulation that increases the bioavailability of curcumin, a key factor for its effective use in therapy. Molecular modelling and docking methods with the СУРЗА4 enzyme using AutoDock Vina were used. The results show a possible pathway to improve the efficacy of curcumin, through the formation of stable complexes with lysophosphatidylcholine. These results can be used for the development of new curcumin drugs with improved pharmacokinetic characteristics.

Keywords: molecular docking, computer-aided drug design, curcumin, AutoDock Vina.

Введение

Фармацевтическая промышленность активно исследует инновационные методы разработки лекарственных средств для улучшения их эффективности и безопасности. Одним из таких методов является виртуальный скрининг и молекулярный докинг, которые позволяют быстро и эффективно оценивать потенциальные лекарственные соединения на уровне молекулярного взаимодействия. Куркумин, выделяемый из корня *Curcuma longa*, обладает широким спектром биологических активностей, включая антиоксидантные, противовоспалительные и противораковые свойства [4]. Однако его клиническое применение ограничено из-за низкой биодоступности, обусловленной плохой растворимостью в воде и быстрой метаболической деградацией. В этом исследовании рассматриваются методы повышения биодоступности куркумина через молекулярный докинг и взаимодействие с ферментом СУРЗА4, ответственным за его метаболизм в организме.

Целью данной научной работы явилось исследование молекулярного взаимодействия лиганда куркумина и лиганда лизофосфатидилхолина с ферментом СУРЗА4 в качестве рецептора. Исследования направлены на повышение биодоступности куркумина, что, в свою очередь, может улучшить его клиническую эффективность. В частности, мы сосредоточимся на использовании молекулярного докинга для моделирования взаимодействий куркумина с ферментом СУРЗА4, который играет ключевую роль в метаболизме куркумина в организме. Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью решения проблемы низкой биодоступности куркумина, что ограничивает его применение в клинической практике. Учитывая широкие терапевтические возможности куркумина, важно разработать методы, которые позволят максимально использовать его потенциал

Методы и принципы исследования

Для выполнения данного научного исследования использовались методы виртуального скрининга и молекулярного докинга, основанные на использовании программного обеспечения AutoDock Vina. Были проведены следующие этапы:

1. Контент-анализ: сбор и обзор литературных данных по текущей тематике исследования, включая фармакологические эффекты куркумина и его метаболизм [4], [5].
2. Подготовка химических соединений: использование баз данных PubChem и RCSB для получения трехмерных структур исследуемых соединений в формате SDF [1], [2], [9].
3. Конвертация форматов: использование веб-приложения OpenBabel для преобразования файлов форматов в PDBQT, необходимый для AutoDock Vina [7], [10], [3].
4. Молекулярный докинг: проведение молекулярного докинга куркумина и лизофосфатидилхолина с ферментом СУР3А4 для оценки стабильности образующихся комплексов

Основные результаты

В ходе ряда клинических исследований были получены данные, подтверждающие положительное влияние куркумина на различные метаболические и воспалительные показатели у пациентов с хроническими заболеваниями. В частности, было показано, что куркумин может улучшать метаболизм глюкозы и липидов, повышать чувствительность к инсулину и снижать его резистентность, а также уменьшать интенсивность окислительного стресса и воспалительных процессов. Однако для достижения клинически значимых эффектов часто требуются дозы куркумина, значительно превышающие допустимые уровни потребления в составе биологически активных добавок (БАД) и специализированных пищевых продуктов [8]. Проблема низкой биодоступности куркумина остаётся актуальной, несмотря на многочисленные исследования и разработки в этой области. Низкая растворимость куркумина в воде и его быстрая метаболическая деградация в организме приводят к тому, что большая часть перорально введённого куркумина не всасывается и выводится с калом. Для преодоления этих ограничений применяются различные технологические приёмы, такие как инкапсуляция куркумина в наночастицы, создание олеогелей и использование адъювантов. На растворимость и абсорбцию куркумина могут влиять содержащиеся в пище липиды. Одним из способов улучшения его биодоступности является «загрузка» куркумина в экзосомы (нано везикулы размером 50–200 нм) коровьего молока. Продукты с высоким содержанием лецитина (яйца, растительные масла) повышают усвоение куркумина [5]. Метаболический путь куркумина имеет следующий вид (рис. 1)

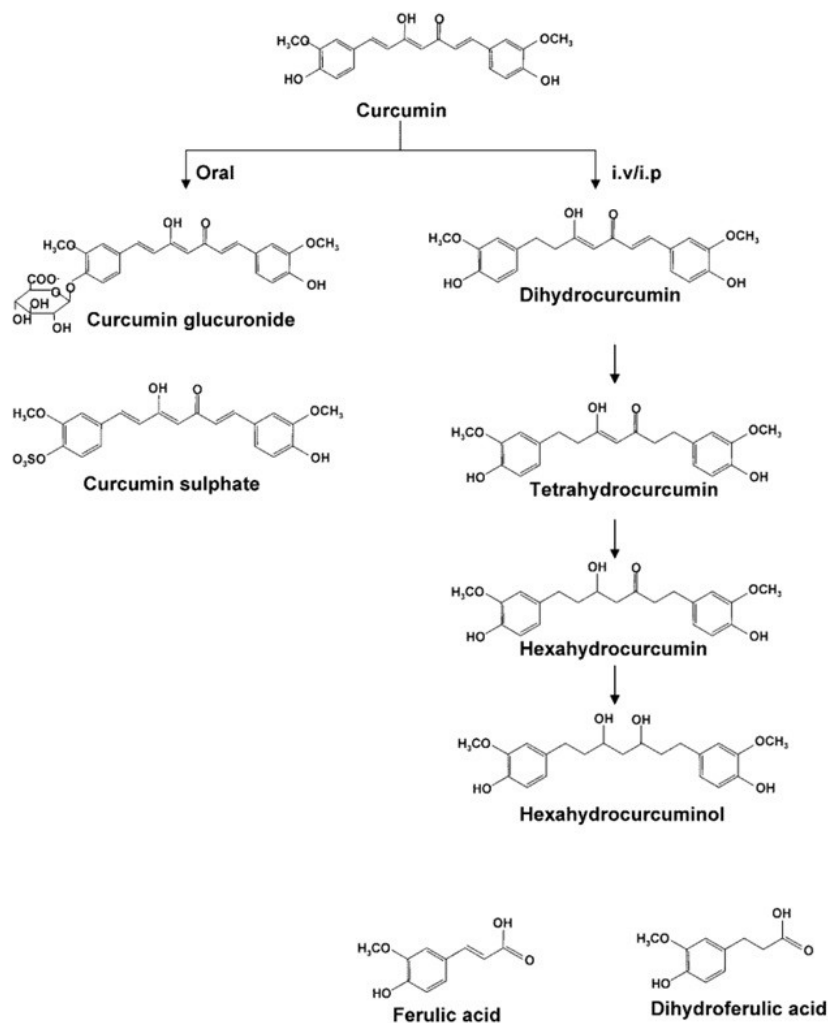


Рисунок 1 - Метаболический путь куркумина
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.112.1>

Результаты молекулярного докинга выявили повышение аффинности, которое может потенциально увеличивать биодоступность куркумина. О наличии соответствующих свойств у Лизофосфатидилолина, предположено ввиду того, что лизофосфатидилолин является частью комплекса лецитина. Данная комбинация лецитин + куркумин фигурирует в зарегистрированных формах БАД на отечественных интернет площадках [6]. Лизофосфатидилолин показал значительное улучшение стабильности комплекса с куркумином при взаимодействии с ферментом СУРЗА4. Белковая структура СУРЗА4 выбрана в качестве рецептора ввиду его влияние на метаболизм, именно эта структура ответственна за запуск фармакологических эффектов куркумина [8]. Докинг-результаты продемонстрировали, что куркумин и лизофосфатидилолин образуют стабильные комплексы с ферментом СУРЗА4, что подтверждается низкими значениями свободной энергии связывания.

Таблица 1 - Аффинность лигандов

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.112.2>

Куркумин	Лизофосфатидилолин	Куркумин + Лизофосфатидилолин
0.000763	0.000126	1.752
0.000909	0.000172	1.751
0.000583	0.00034	1.71
0.00122	0.001024	1.696
0.001319	0.00422	1.683
0.001359	0.00423	1.681

Среднее значение аффинности в отношении белковой структуры СУРЗА4 составило:
Куркумин – 0.00102 (ккал/моль)
Лизофосфатидилолин – 0.00194 (ккал/моль)

Куркумин и Лизофосфатидилхолин – 1.712 (ккал/моль)

Эти данные свидетельствуют о возможности значительного увеличения биодоступности куркумина при совместном использовании с лизофосфатидилхолином. Это открывает новые перспективы для создания более эффективных лекарственных средств куркумина с улучшенными фармакокинетическими характеристиками.

Заключение

Куркумин обладает множеством полезных свойств, что делает его перспективным для применения в различных областях медицины. В частности, куркумин может использоваться для лечения воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, благодаря своим противовоспалительным свойствам. Также куркумин обладает антиоксидантными свойствами, что делает его перспективным для применения в лечении заболеваний, связанных с окислительным стрессом, таких как сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания. Особый интерес представляет использование куркумина в онкологии. Куркумин показал свою эффективность в подавлении роста и метастазирования различных типов раковых клеток. Это связано с его способностью ингибировать различные сигнальные пути, связанные с ростом и выживанием раковых клеток, а также его способностью вызывать апоптоз раковых клеток. Полученные результаты молекулярного докинга могут быть использованы для дальнейшей разработки новых лекарственных форм куркумина с повышенной терапевтической эффективностью. Дальнейшие исследования в этом направлении, включая *in vitro* и *in vivo* испытания, необходимы для подтверждения эффективности и безопасности предложенных комбинаций. Эти исследования могут привести к значительному прогрессу в области фармакологии природных соединений, обеспечивая более широкое применение куркумина в клинической практике.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 969516, Curcumin. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Curcumin> (accessed: 04.05.2024)
2. PDB data base rcsb. — URL: <https://www.rcsb.org/structure/4k9w> (accessed: 04.05.2024)
3. Dr. S. Eagon California Polytechnic State University. — URL: https://eagonlab.github.io/Protein_PDBQT_Protocol.pdf (accessed: 04.05.2024)
4. Костюк В.А. Биологическая активность куркумина и перспективы его фармакологического использования / В.А. Костюк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2022. — Т. 20. — № 2. — С. 144-151. — DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-144-151. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-aktivnost-kurkumina-i-perspektivy-ego-farmakologicheskogo-ispolzovaniya> (дата обращения: 04.05.2024)
5. Anand P. Bioavailability of curcumin: problems and promises / P. Anand, A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman [et al.] // Mol Pharm. — 2007 Nov-Dec;4(6):807-18. — DOI: 10.1021/mp700113r. — Epub 2007 Nov 14. — PMID: 17999464. — URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp700113r> (accessed 11.05.24)
6. Регистр БАД электронный справочник Биологически Активных Добавок. — URL: <http://registrbad.ru/bad/spisokbad> (дата обращения: 10.05.2024)
7. Веб-приложения для конвертации в формат PDBQT, OpenBabel. — URL: <https://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/FormatConverter/index.html> (дата обращения: 20.05.2024)
8. Hsieh Y.W. Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: in vivo and ex-vivo studies / Y.W. Hsieh, C.Y. Huang, S.Y. Yang // Sci Rep. — 2014 Oct 10;4:6587. — DOI: 10.1038/srep06587. — PMID: 25300360; PMCID: PMC5377466. — URL: <https://www.nature.com/articles/srep06587> (accessed: 20.05.2024)
9. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5311264, Lysophosphatidylcholine. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lysophosphatidylcholine> (accessed: 04.05.2024)
10. Trott O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading / O. Trott, A.J. Olson // J Comput Chem. — 2010 Jan 30;31(2):455-61. — DOI: 10.1002/jcc.21334. — PMID: 19499576; PMCID: PMC3041641. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.21334> (accessed: 03.04.2024)

Список литературы на английском языке / References in English

1. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 969516, Curcumin. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Curcumin> (accessed: 04.05.2024)
2. PDB data base rcsb. — URL: <https://www.rcsb.org/structure/4k9w> (accessed: 04.05.2024)
3. Dr. S. Eagon California Polytechnic State University. — URL: https://eagonlab.github.io/Protein_PDBQT_Protocol.pdf (accessed: 04.05.2024)

4. Kostyuk V.A. Biologicheskaya aktivnost' kurkumina i perspektivy ego farmakologicheskogo ispol'zovaniya [Biological activity of curcumin and prospects for its pharmacological use] / V.A. Kostyuk // ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]. — 2022. — V. 20. — № 2. — P. 144-151. — DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-144-151. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-aktivnost-kurkumina-i-perspektivy-ego-farmakologicheskogo-ispolzovaniya> (accesed: 04.05.2024) [in Russian]
5. Anand P. Bioavailability of curcumin: problems and promises / P. Anand, A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman [et al.] // Mol Pharm. — 2007 Nov-Dec;4(6):807-18. — DOI: 10.1021/mp700113r. — Epub 2007 Nov 14. — PMID: 17999464. — URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp700113r> (accessed 11.05.24)
6. Registr BAD elektronnyj spravochnik Biologicheski Aktivnyh Dobavok [Dietary Supplement Register electronic directory of Biologically Active Additives]. — URL: <http://registrbad.ru/bad/spisokbad> (accessed: 10.05.2024) [in Russian]
7. Veb-prilozheniya dlya konvertacii v format PDBQT, OpenBabel [Web applications for converting to PDBQT, OpenBabel format]. — URL: <https://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/FormatConverter/index.html> (accessed: 20.05.2024) [in Russian]
8. Hsieh Y.W. Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: in vivo and ex-vivo studies / Y.W. Hsieh, C.Y. Huang, S.Y. Yang // Sci Rep. — 2014 Oct 10;4:6587. — DOI: 10.1038/srep06587. — PMID: 25300360; PMCID: PMC5377466. — URL: <https://www.nature.com/articles/srep06587> (accessed: 20.05.2024)
9. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5311264, Lysophosphatidylcholine. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lysophosphatidylcholine> (accessed: 04.05.2024)
10. Trott O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading / O. Trott, A.J. Olson // J Comput Chem. — 2010 Jan 30;31(2):455-61. — DOI: 10.1002/jcc.21334. — PMID: 19499576; PMCID: PMC3041641. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.21334> (accessed: 03.04.2024)