Wpływ struktury chemicznej wybranych związków bioaktywnych dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) na zdolność inhibicji monoaminoksydazy A

J. Grochowska[1], M. Weiner[2]

[1]grochowska23375@stud.akademiabialska.pl , Studenckie Koło Naukowe Zakładu Rolnictwa, Wydział Nauk Technicznych, Akademia Bialska im. Jana Pawła II w Białej Podlaskiej,

[2] m.weiner@dyd.akademiabialska.pl, Wydział Nauk Technicznych, Akademia Bialska im. Jana Pawła II w Białej Podlaskiej

ROŚLINY
Ogólnopolska Konferencja Naukowa

AKADEMIA BIALSKA
IM. JANA PAWŁA II

Wprowadzenie

Monoaminooksydaza A (MAO-A) odpowiedzialna jest za deaminację neuroprzekaźników takich jak serotonina, dopamina, adrenalina i noradrenalina. Nadaktywność tego białka może skutkować zaburzeniem równowagi neurotransmiterów, a w efekcie wystąpieniem wahań nastroju, a także rozwojem zaburzeń afektywnych, takich jak depresja, czy stany lękowe. W tym kontekście związki o właściwościach hamujących MAO-A mogą stanowić uzupełnienie dla obecnie stosowanych terapii farmakologicznych, wspierając regulację poziomu neuroprzekaźników. Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest powszechnie stosowany w terapii łagodnych postaci depresji, co skłania do przypuszczeń, że jego działanie może być związane z mechanizmem hamowania enzymu MAO-A; dlatego podjęto próbę analizy, czy związki zawarte w tej roślinie wykazują zdolność do oddziaływania z MAO-A i które z nich mogą odpowiadać za obserwowany efekt terapeutyczny.

Cel i metodyka

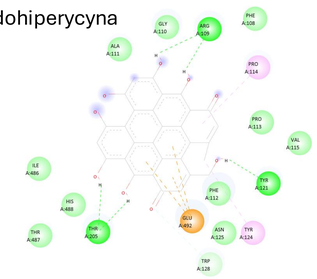
Celem pracy było oszacowanie zdolności wybranych związków bioaktywnych występujących w dziurawcu zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) do hamowania MAO-A. Analizowane związki (hiperycyna, hiperforyna, kempferol, amentoflawon, epikatechina, kwercetyna oraz pseudohiperycyna) wytypowano na podstawie dostępnych wyników badań eksperymentalnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz.
W pracy wykorzystano metodę dokowania molekularnego do analizy interakcji siedmiu wybranych związków z MAO-A, której strukturę pobrano z bazy PDB (ID: 2Z5X) [1]. Przy użyciu programu ChimeraX [2] usunięto z niej wszystkie reszty oprócz kofaktora FAD. Struktury związków pobrano z bazy PubChem [3] i przygotowano w formacie PDBQT.
Walidację dokowania przeprowadzono przez redokowanie harminy do struktury MAO-A w programie AutoDock 4 [4], co potwierdziło zgodność pozycji liganda z oryginalnym kompleksem krystalograficznym. Następnie wykonano dokowanie wszystkich związków za pomocą AutoDock 4, analizując energie wiązania oraz orientację ligandów w strukturze enzymu. Do wizualizacji wyników dokowania wykorzystano program Discovery Studio Visualizer [5].

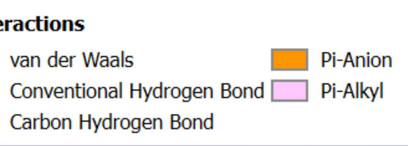
Wyniki

Pseudohiperycyna, hiperycyna i kemferol osiągnęły najniższe energie wiązania w przeprowadzonych symulacjach dokowania (–7,77; –7,50; –7,40 kcal/mol), co sugeruje ich najwyższe spośród analizowanych związków powinowactwo do enzymu. Wyniki wskazują, że tworzą z MAO-A szereg stabilizujących oddziaływań, w tym konwencjonalne wiązania wodorowe (np. GLN99, TYR121, ALA111), interakcje typu Pi-Pi (TYR106, TRP116, HIS488) oraz wiązania Pi-Anionowe z resztą GLU492. Obecne były również oddziaływania hydrofobowe (PRO107, PRO114) i van der Waals. Wspólnymi aminokwasami oddziałującymi ze wszystkimi trzema związkami były PRO113, PRO 114, VAL115 oraz PHE108. Wszystkie trzy ligandy wiązały się poza miejscem aktywnym enzymu, czyli lokalizacji, gdzie w strukturze referencyjnej (PDB) obecne są kofaktor FAD oraz harmina. W interakcje z kofaktorem FAD weszły tylko dwa związki- epikatechina i kwercetyna, osiągając kolejno −6,55 i −6,25 kcal/mol.

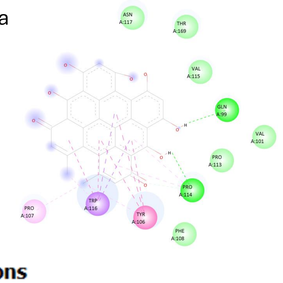
Interakcje o najniższej energii wiązania:

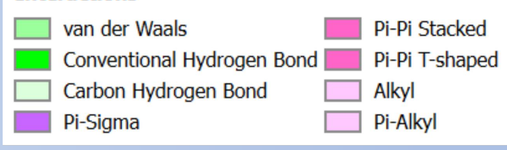
pseudohiperycyna



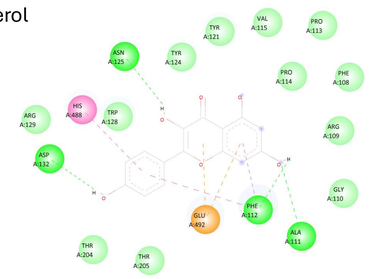


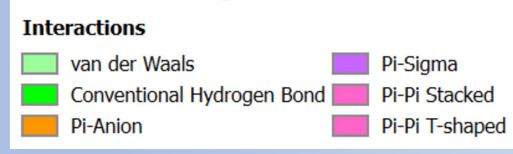
hiperycyna

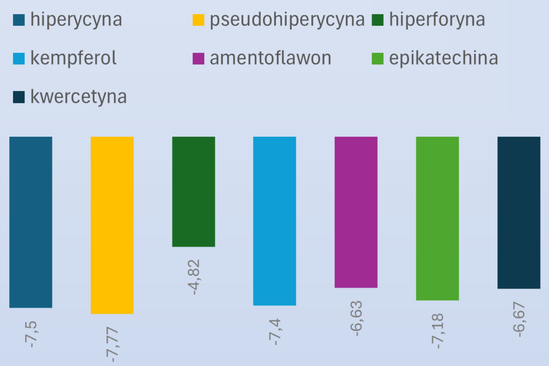




kemferol







Dyskusja

W przeprowadzonych symulacjach dokowania wszystkie analizowane związki wykazywały powinowactwo do MAO-A, osiągając wartości energii wiązania mieszczące się w dość wąskim zakresie, od -4,83 do -7,77. Najniższe wartości (od −7,77 do −7,40 kcal/mol) uzyskały pseudohiperycyna, hiperycyna i kemferol, wiążąc się w bardzo zbliżonym miejscu w strukturze enzymu, poza centrum aktywnym. Sugeruje to możliwość istnienia miejsca allosterycznego w MAO-A, co jest zgodne z doniesieniami innych badań [6] wskazujących na alternatywne miejsca wiązania dla potencjalnych modulatorów aktywności tego enzymu .

Z kolei epikatechina i kwercetyna, mimo nieco wyższych energii (−6,55 i −6,25 kcal/mol), jako jedyne wykazały bezpośrednie oddziaływania z resztami centrum aktywnego. Warto jednak zaznaczyć, że te dwie substancje uzyskały korzystniejsze wartości energii wiązania w alternatywnej lokalizacji — tej samej, w której wiązały się związki o najwyższym powinowactwie. Sugeruje to, że zarówno centrum aktywne, jak i domniemane miejsce allosteryczne mogą być podatne na interakcję z ligandami, a różnice w energiach nie wskazują na jednoznaczną dominację któregoś z tych obszarów. Może to świadczyć o istnieniu kilku funkcjonalnych miejsc wiązania w obrębie MAO-A, co ma potencjalne znaczenie dla projektowania nowych inhibitorów o działaniu kompetycyjnym lub allosterycznym. Spośród analizowanych związków, najwyższą energię wiązania zaobserwowano po symulacji dokowania hiperforyny (-4,82).

Wnioski

1. Wszystkie analizowane związki bioaktywne z dziurawca zwyczajnego wykazywały zdolność do wiązania z MAO-A, jednak różniły się zarówno powinowactwem, jak i miejscem oraz typem oddziaływań z enzymem.
2. Pseudohiperycyna, hiperycyna i kemferol osiągnęły najniższe wartości energii wiązania, co sugeruje ich największe powinowactwo do MAO-A w porównaniu z pozostałymi ligandami.
3. Uzyskane wyniki wspierają hipotezę, że niektóre składniki dziurawca mogą działać jako modulatory MAO-A o potencjalnym działaniu allosterycznym i/lub kompetycyjnym, co może być istotne w kontekście projektowania naturalnych inhibitorów tego enzymu.

Literatura:
1.Son S. et al. (2008). *X-ray structure of human monoamine oxidase A*. PDB ID: 2Z5X.
2.Pettersen, E. F. et al. (2021). UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Science*, 30(1), 70–82.
3.Kim, S. et al. (2021). PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1388–D1395.
4.Morris, G. M. et al. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.
5.BIOVIA, Dassault Systèmes, Discovery Studio Visualizer, v21.1.0.20298, San Diego: Dassault Systèmes, 2021.
6. Novak, J et al. (2025). Resveratrol and Its Metabolite as Potential Allosteric Regulators of Monoamine Oxidase A Activity in the Brain and Liver Under Chronic Predator Stress. *Biomedicines*, *13*(5),