MRXA7 уургийн идэвхтэй төвтэй флавоноидын молекулуудын харилцан үйлчлэлийг молекул докингийн аргаар үнэлэсэн нь

Ц.Амаржаргал[1], Д.Ариунзаяа[2], Б.Нурдана[2], Л.Дэнсмаа[2], Б.Билгүүн[2], Д.Уганцэцэг[2], Ц.Тэмүүлэн[2], Б.Баасанжав[2], Б.Мөнхзул[1], Х.Даариймаа[1]

[1]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль, Эмийн хими ургамал судлалын тэнхим
[2]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль
Цахим шуудан: amarjargal.ts@mnums.edu.mn, Утас: 90212398

Түлхүүр үг:
Устөрөгчийн холбоо
π–π холбоо
Лиганд-холбогдолт

Товч утга:

Үндэслэл: Арьсны шархны эдгэрэлт, уян хатан байдал болон хамгаалах чадвар нь эсийн нөхөн төлжилт, эсийн гаднах матрикс (ЭГМ)-ийн дахин зохион байгуулалттай нягт холбоотой байдаг нь судалгаагаар нотлогтсон байна. MXRA7 (Matrix Remodeling Associated Protein 7) нь эсийн гаднах матрикс (ЭГМ)-ийн зохицуулалт, эдийн нөхөн төлжилт болон үрэвслийн процессод оролцдог уураг бөгөөд сүүлийн үеийн судалгаануудын үр дүнгээр шархны эдгэрэлтийг дэмжих чадамжтай болох нь тогтоогдоод байна. Гэсэн хэдий ч MXRA7-ийн үйл ажиллагаанд нөлөөлөх байгалийн гаралтай бага молекулуудын талаарх судалгаа хомс хэвээр байна. Харин флавоноидууд нь антиоксидант, үрэвслийн эсрэг үйлдлээрээ шархны эдгэрэлт ЭГМ-ийн зохицуулалтад эерэг нөлөө үзүүлдэг нь өмнөх судалгаагаар нотлогдсон байна. Иймээс флавоноид нэгдлүүд MXRA7 уургийн боломжит зохицуулагч байж болох таамаглал дэвшүүлэв. **Зорилго:** MXRA7 уургийн идэвхтэй төвд 14 төрлийн байгалийн гаралтай флавоноид нэгдлийн холбогдох чадвар, холболтын энерги, харилцан үйлчлэлийн онцлогийг молекул докингийн аргаар үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Флавоноидын молекулын бүтцийг PubChem мэдээллийн сангаас авч, MXRA7 уурагтай харилцан үйлчлэлийг CB-Dock2 болон SwissDock программ хангамж ашиглан молекул докингийн аргаар судлав. Докингийн үр дүнг PyMOL программаар дүрслэн, RMSD, холболтын чөлөөт энерги (ΔG), ингибиторын тогтмол (Ki), позын эрэмбэлэлт болон кластер анализын үзүүлэлтүүдээр үнэлэлэв. RMSD ≤ 2.0Å-ийг тогтвортой холболтын шалгуур болгон ашиглав. **Үр дүн:** MXRA7 флавоноидын комплексүүдийн RMSD утга 0.081–0.622Å-ийн хооронд хэлбэлзсэн нь бүх нэгдлүүд уургийн холбогдох хөндийд тогтвортой байрлаж байгааг тодорхойлов. Физетин (0.081Å), Нарингенин (0.107Å), Хесперетин (0.107Å) хамгийн бага RMSD үзүүлсэн нь холбогдох байрлалын тогтвортой байдал өндөр болохыг илтгэнэ. Холболтын энерги (ΔG) -6.0– -7.1 ккал/моль-ийн хооронд байсан ба Протропин хамгийн хүчтэй холболт (ΔG=-7.1ккал/моль) үзүүлэв. Ихэнх флавоноидууд MXRA7 уургийн амин хүчлийн үлдэгдлүүдтэй устөрөгчийн холбоо, гидрофоб болон π–π харилцан үйлчлэл үүсгэх боломжтой байв. Кластер анализын дүнгээр флавоноидуудын ихэнх нь нэг үндсэн холбогдох байрлалд төвлөрсөн бол Физетин, Нарингенин, Хесперетин тусдаа дэд кластер үүсгэн илүү тогтвортой байрлалтай байв. Лигандын үр ашгийн (LE) үнэлгээгээр Хризин, Апигенин, Нарингенин өндөр LE үзүүлсэн нь жижиг молекулуудын холболтын үр ашиг сайн болохыг харуулав. **Дүгнэлт:** Флавоноид нэгдлүүд MXRA7 уургийн идэвхтэй төвтэй тогтвортой харилцан үйлчлэх боломжтойг молекул докингийн аргаар үнэлэсэн. Ялангуяа Протропин холболтын энергиэр, Физетин, Нарингенин, Хесперетин холбогдох байрлалын тогтвортой байдлаар онцгой үр дүн үзүүлсэн. Эдгээр нэгдлүүд нь MXRA7-т чиглэсэн боломжит био-идэвхт молекулууд байж болох бөгөөд цаашдын судалгаанд молекулын динамик симуляци болон туршилтаар баталгаажуулах шаардлагатай гэж үзэж байна.

Үндэслэл: Арьсны уян хатан байдал, хамгаалах чадвар болон шархны эдгэрэлт нь эсийн нөхөн төлжилт болон эсийн гаднах матрикс (ЭГМ)-ийн дахин зохион байгуулалттай нягт холбоотой болохыг судлаачид тогтоосон байна.[1] ЭГМ-ийн динамик өөрчлөлт нь фибробластын идэвхжил, коллаген зэрэг бүтцийн уургуудын нийлэгжилт ба задралаар зохицуулагдан, эдийн бүтцийн сэргээн байгуулалттай шууд хамаардаг болох нь өмнөх судалгаануудад тайлбарлагдсан байдаг.[1] MXRA7 (Matrix Remodeling Associated Protein 7) нь ЭГМ-ийн дахин зохион байгуулалт, эдийн нөхөн төлжилт болон үрэвслийн зохицуулгад оролцдог уураг юм.[2,3] Сүүлийн үеийн судалгаагаар MXRA7 нь арьсны шархны эдгэрэлтэд оролцож, эсийн хөдөлгөөн болон нөхөн төлжилтийн үйл явцыг дэмжих боломжтойг харуулсан байна.[2]

Виментин нь эсийн дохиолол ба ЭГМ-ийн дахин зохион байгуулалтад нөлөөлдөг тул MXRA7 виментинтэй холбоотой механизм нь нөхөн төлжилтийн хувьд ач холбогдолтой байж болзошгүй гэж тэмдэглэсэн байна.[4] Гэсэн хэдий ч MXRA7-ийн үйл ажиллагааг шууд зохицуулж чадах байгалийн гаралтай бага молекулуудын талаарх системтэй судалгаа хомс хэвээр байна.[5] Нөгөө талд, флавоноидууд нь үрэвслийн эсрэг болон антиоксидант үйлдлээрээ шархны эдгэрэлтийг дэмждэг болох нь тойм судалгаануудаар нотлогдсон болох нь өмнөх судалгаануудад тайлбарлагдсан байна.[6,7] Түүнчлэн флавоноидууд нь фибробластын идэвхжил, коллагены нийлэгжилт болон матрикс металлопротеиназууд (ММП)-ын идэвхжилд нөлөөлөх замаар ЭГМ-ийн дахин зохион байгуулалтыг зохицуулдаг байна.[8,9] Иймээс флавоноид нэгдлүүд нь MXRA7-ийн үйл ажиллагаанд нөлөөлөх боломжит бага молекулууд байж болзошгүй нь бидний судалгааны ажлын үндэслэл боллоо.

Зорилго: MXRA7 уургийн идэвхтэй төвд байгалийн гаралтай 14 төрлийн флавоноид нэгдлийн лиганд-холбогдох чадвар, холбогдох энерги, устөрөгчийн холбоо болон бусад харилцан үйлчлэлийн онцлогийг молекул докингийн аргаар судлах.

Арга, аргачлал: MXRA7 уургийн идэвхтэй төв болон 14 төрлийн флавоноидын харилцан үйлчлэлийг судлах зорилгоор молекул докингийн нэг агшны судалгааны арга ашиглав. Флавоноидын молекулын бүтэц, мэдээллийг PubChem мэдээллийн сангаас авч, молекул докингийн судалгааг CB-Dock2 болон Swiss-Dock программ хангамжуудыг ашиглан гүйцэтгэсэн. Докингийн үр дүнг PyMOL программ ашиглан дүрслэн харуулж, уураг-лигандын харилцан үйлчлэлийг шинжилсэн.

Молекул докингийн гол үзүүлэлтүүд:

1. RMSD Дундаж хазайлтын язгуур (Root Mean Square Deviation): RMSD нь туршилтаар гаргасан атомын байрлал болон докингийн үр дүнд гарсан атомын байрлал хоёрын хоорондох ялгааг хэмждэг үзүүлэлт юм. Энэ нь докингийн нарийвчлалыг хэмждэг хамгийн түгээмэл үзүүлэлт бөгөөд туршилтын бүтэц ба тооцоорсон лигандын байрлалтай харьцуулахад докингийн үр дүн хэр зөрүүтэйг илтгэнэ. RMSD-ийн

$$\boldsymbol{RMSD} = \sqrt{\frac{\mathbf{1}}{\boldsymbol{N}}\sum_{\boldsymbol{i=1}}^{\boldsymbol{N}}(\boldsymbol{x_i^{dock}} - \boldsymbol{x_i^{ref}})^{\mathbf{2}}}$$

томъёо нь дараах байдалтай: [9]

N-атомын тоо

$\boldsymbol{x_i^{dock}}$ ба $\boldsymbol{x_i^{ref}}$ докинг хийгдсэн болон бодит байрлал дахь атомын координатууд

2. Докинг оноо /холбооны энерги Docking Score / Binding energy: Докинг оноо (DS) гэдэг нь лиганд ба рецептор (эсвэл уураг)-ийн холбогдох чадварыг тоон байдлаар илэрхийлсэн үзүүлэлт юм

3. Ингибиторын тогтмол / Inhibition constant (K_i): Ингибиторын тогтмол (K_i) нь рецептор ба ингибитор (лиганд) хоорондын тэнцвэр тогтоох үед үүсэх диссоциацийн тогтмол юм.

$$E + I = EI;\ K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

Ингибиторын тогтмол (K_i) нь лиганд болон уураг хооронд ямар байрлал, ямар хүчээр холбогдохыг таамаглах зорилготой. Үүнийг тооцоолсноор хүчтэй холбогдсон молекулыг сонгох боломжтой. Эдгээрийг тооцоолохын тулд докингийн программ (AutoDock, vina) зэрэг нь холбооны энерги G гаргадаг. Үүнээс K_i-г дараах байдлаар тооцож болно.[11,12]

$\Delta G = RT\ In\ (K_i)$ эсвэл $K_i = e^{\Delta G/RT}$

Холбогдлын чөлөөт энерги (ккал/мол)

Универсаль хийн тогтмол = 1.987×10^{-3} kcal/mol·K

Абсолют температур (298K)

4. Позын эрэмбэлэлт / Кластер анализ (Pose Ranking / Cluster Analysis): Кластер анализ PR/CA нь молекул докингийн процесст лиганд (молекул) болон рецептор (уураг) хоорондын олон боломжит холболтын байрлалыг (conformations эсвэл poses) ангилж, зэрэглэх арга юм.[13]

5. Лигандын үр ашиг (Ligand Efficiency): Лигандын үр ашиг (LE) нь лигандын атомын тоог харгалзан түүний холбогдох чадварыг илэрхийлдэг харьцангуй үзүүлэлт бөгөөд LE-ийн утга өндөр байх тусам бага хэмжээтэй лиганд уурагтай хүчтэй холбогдож байгааг илтгэнэ (ихэвчлэн LE ≥ 0.3 ккал/мол-ыг сайн гэж үздэг).

6. Баталгаажуулах үзүүлэлт (Validation Metrics): Энэ нь докингийн үр дүнгийн найдвартай байдал, таамаглалын үнэн зөвийг тоон утгаар илтгэдэг үзүүлэлтүүд юм.

6.1. Хүлээн авагчийн ажиллагааны шинжийн муруй ROC curve (Receiver Operating Characteristic curve) ба Муруйн доорх талбай AUC (Area Under the Curve): Энэ нь тоон шижилгээнийн үр дүнгийн гүйцэтгэлийг хэмждэг стандарт хэмжүүрүүд юм. ХААШМ (ROC) муруй нь Жинхэнэ эерэг хувь True Positive Rate (TPR) ба Хуурамч эерэг хувь False Positive Rate (FPR)-ийг харьцуулж гаргадаг бол AUC нь энэ муруйн доорх талбайг илэрхийлдэг. AUC утга 0.5 орчим байвал загвар санамсаргүй таамаглалтай тэнцүү, харин 1.0-д ойртох тусам маш сайн ялгалт хийдэг гэсэн үг юм.

6.2. Баяжуулах хүчин зүйл Enrichment Factor (EF):

Энэ нь тухайн виртуал скринингийн баяжуулалтын чанарыг илэрхийлдэг. EF нь дараах томъёогоор илэрхийлэгдэнэ:

$$EF = \frac{(Active\ compounds\ in\ top\ x)/(Total\ compounds\ in\ top\ x)}{(Total\ actives\ in\ dataset/\ Total\ compounds)}$$

Мөн мэдрэг чанар (Sensitivity), өвөрмөц байдал (Specificity), нарийвчлал (Precision) болон нийт зөв таамаглалын хувь (Accuracy) зэрэг статистик үзүүлэлтүүдийг ашиглан загварын гүйцэтгэлийг илүү нарийн тодорхойлдог. Эдгээр нь дараах томъёогоор илэрхийлэгдэнэ:

$$\text{Мэдрэг чанар} = \frac{TP}{TP + FN};$$

$$\text{Өвөрмөц байдал} = \frac{TN}{TN+FP};$$

$$\text{Нарийвчлал} = \frac{TP}{TP+FP};$$

TP (True Positive) нь жинхэнэ идэвхтэй гэж тодорхойлсон нэгдлүүд, TN нь жинхэнэ идэвхгүй гэж тодорхойлсон нэгдлүүдийг илтгэнэ. Харин FP (False Positive) *ба FN* (False Negative) нь худал ангилсан нэгдлүүд юм.

Дээрх баталгаажуулалтын үзүүлэлтүүдийг хамтад нь ашигласнаар докингийн загварын бодит хэрэглээний найдвартай байдлыг үнэлж, үр дүнг туршилтын өгөгдөлтэй баталгаажуулдаг юм.

7. Молекулын Динамик (МД) Симуляцийн Үр Дүн / Molekular Dynamics (MD) Simulation Results: Атом, молекулуудын хөдөлгөөн, энергийн төлөв, харилцан үйлчлэл цаг хугацааны явцад хэрхэн өөрчлөгдөж буйг тооцоолсны дараах гарсан шинжилгээний үр дүнг хэлдэг. Молекулын динамикийн симуляцийн үр дүн нь уураг, лиганд, эсвэл бусад биомолекулын системийн атом тус бүрийн байрлал (position), хурд (velocity), энерги (energy) зэргийг цаг хугацааны туршид Ньютоны хөдөлгөөний тэгшитгэлийг ашиглан тооцоолсны дараах статистик болон дүрслэл хэлбэрийн мэдээлэл юм.

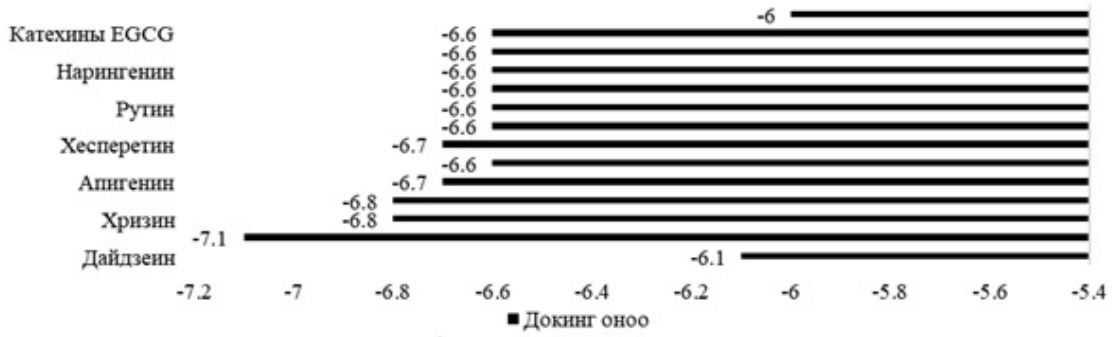
Үр дүн: *RMSD Дундаж хазайлтын язгуур Root Mean Square Deviation:* PyMOL программ ашиглан MXRA7–флавоноидын комплексүүдийн RMSD утгыг тооцоолоход 0.081–0.622Å хооронд хэлбэлзэж байв. Үүнээс Физетин (0.081Å) хамгийн бага RMSD үзүүлж, MXRA7 уурагтай хамгийн тогтвортой комплекс үүсгэх боломжтой нэгдэл болохыг илтгэв. Мөн Нарингенин болон Хесперетин (0.107Å) бага RMSD утга үзүүлж, маш өндөр тогтвортой байдлыг харуулсан. Харин бусад флавоноидуудын ихэнх нь 0.602–0.603Å орчим RMSD-тэй байсан бөгөөд уураг– лигандын холболт харьцангуй тогтвортой байж болохыг илэрхийлэв. Эпигаллокатехин (0.621Å) болон Протропин (0.622Å) RMSD өндөр гарсан боловч 2–4 устөрөгчийн холбоо үүсгэсэн нь холбоо тогтоох боломж хадгалагдаж байгааг харуулж байна. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. MXRA7–флавоноидын комплексүүдийн RMSD ба тогтвортой байдлын үнэлгээ

Флавоноид	RMSD (Å)	Устөрөгчийн холбоо	Тогтвортой байдал
Физетин	0.081	2–3	+++
Нарингенин	0.107	2–3	+++
Хесперетин	0.107	2–3	+++
Мирицетин	0.602	2–3	+
Дайдзеин	0.602	1–2	+
Хризин	0.603	1–2	+
Генистеин	0.602	1–2	+
Кемпферол	0.602	2–3	+
Рутин	0.602	2–4	+
Лютеолин	0.603	2–3	+
Апигенин	0.603	1–2	+
Кверцетин	0.602	2–4	+
Эпигаллокатехин	0.621	2–4	+
Протропин	0.622	2–4	+

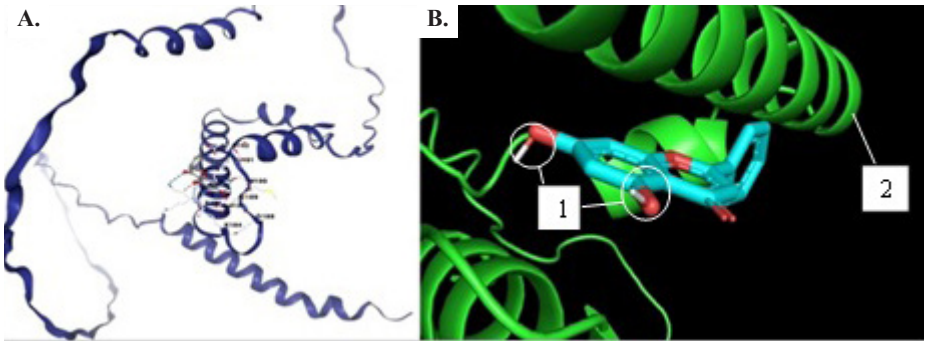
Тайлбар: *RMSD-ийн утгад үндэслэн тогтвортой байдлыг дараах байдлаар ангилсан: тогтвортой байдал өндөр (RMSD < 0.20 Å) — +++; дунд тогтвортой (0.20– 0.60 Å) — ++; тогтвортой* байдал сул (RMSD > 0.60 Å) — +.

Докинг оноо **(**холбооны энерги Docking Score/Binding energy**:** MXRA7 уурагтай 14 төрлийн флавоноидын молекул докингийн үр дүнгээс харахад холболтын чөлөөт энерги (G)-6.0– -7.1ккал/моль-ийн хооронд хэлбэлзсэн. Хамгийн хүчтэй холболтыг Протропин (G=-7.1ккал/моль) үзүүлсэн бөгөөд үүний дараа Хризин, Кемпферол (G=-6.8ккал/моль), Апигенин, Хесперетин (G=-6.7ккал/моль) өндөр холбогдох чадвартай байв. Харин Генистеин (G=-6.0ккал/моль) болон Дайдзеин (G=-6.1ккал/моль) нь харьцангуй сул холболт үзүүлсэн. Бусад флавоноидуудын G утга -6.3– -6.6ккал/моль-ийн хооронд байсан нь MXRA7 уурагтай дунд зэргийн тогтвортой холболт үүсгэх боломжтойг илэрхийлж байна. Эдгээр үр дүн нь судалгаанд хамрагдсан флавоноидууд MXRA7 уургийн идэвхтэй төвтэй харилцан үйлчлэх боломжтой бөгөөд ялангуяа Протропин нь боломжит идэвхт нэгдэл болохыг харуулж байна. (Зураг 1)



Зураг 1. MXRA7–флавоноидын комплексүүдийн докинг оноо

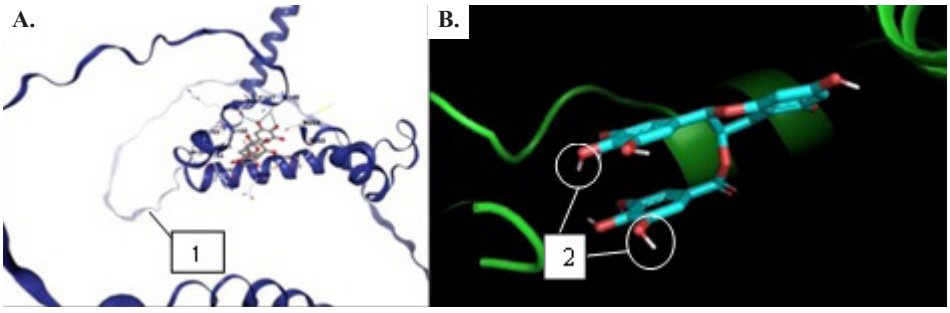
Хризин молекул MXRA7 уургийн идэвхтэй хэсэгт хамгийн тогтвортой байрлалаар холбогдсон 3D бүтцийг харуулж байна. **А зурганд** MXRA7 уургийн хоёрдогч бүтэц (туузан загвар буюу ribbon model) болон түүний идэвхтэй төв дэх амин хүчлүүдийн үлдэгдлүүдтэй Хризин молекул хэрхэн холбогдож буйг ерөнхий байдлаар харуулсан. Энд молекул хоорондын устөрөгчийн холбоо болон бусад сул хүчний харилцан үйлчлэлүүд харагдаж байна. Харин В зурганд холбогдсон хэсгийг томруулж харуулсан зурганд молекулыг савханцар загвараар, харин уургийн идэвхтэй төвийн амин хүчлүүдийг спираль хэлбэрээр дүрслэв. Энэ нь молекул уургийн гүн хэсэгт хэрхэн “сууж” өгснийг тод харуулж байна. (Зураг 2)



Зураг 2. Хризины MXRA7 уургийн идэвхтэй төвд холбогдсон ерөнхий байршил.

Тайлбар: А. MXRA7 уургийн туузан загварын идэвхтэй төвд холбогдсон Хризины ерөнхий дүрслэл. В. Холбогдсон хэсгийг томруулж харуулсан 3D дүрслэл. 1. Хризин уургийн идэвхитэй төвтэй савханцар хэлбэрээр холбогдсон байдлыг харуулсан байна. 2. MXRA7 уургийн идэвхтэй төвийн амин хүчлүүдийг дүрсэлсэн байдал.

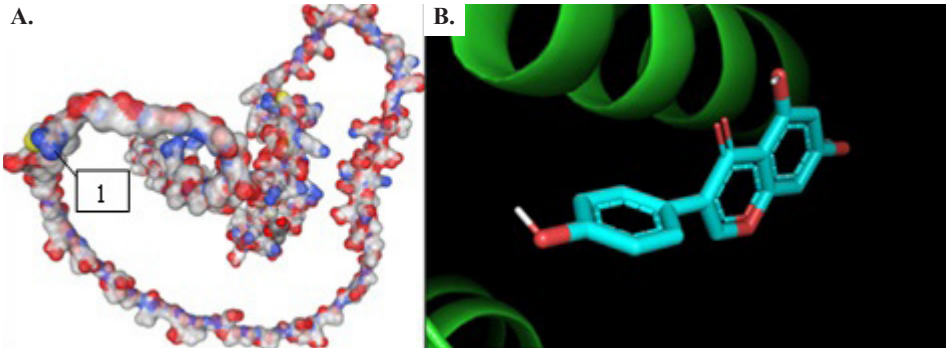
Протропин нэгдлийн гидроксил бүлгүүд нь устөрөгчийн холбоо үүсгэх боломжийг нэмэгдүүлж, уураг–лигандын комплексийн тогтвортой байдлыг дэмжиж байгааг харуулж байна. Мөн лигандын хавтгай бүтэц нь холбогдох халаасанд зохицон байрлах боломжтой бөгөөд гидрофоб харилцан үйлчлэл болон π–π харилцан үйлчлэл үүсгэх нөхцөлийг бүрдүүлж байна. (Зураг 3)



Зураг 3. Протропины MXRA7 уургийн идэвхтэй төвд холбогдсон ерөнхий байршил.

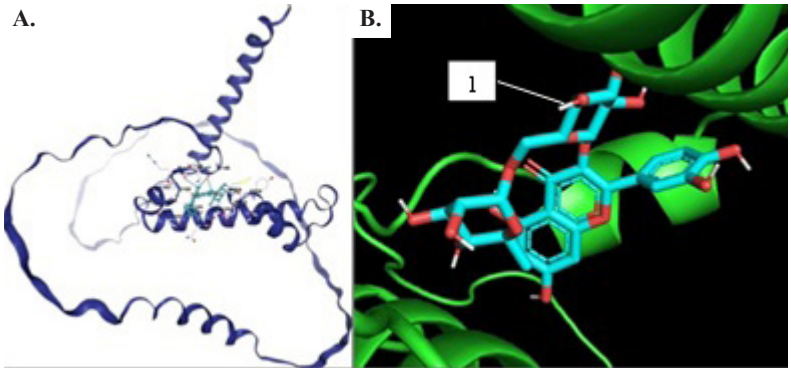
Тайлбар: А. MXRA7 уургийн туузан загварын идэвхтэй төвд холбогдсон Протропины ерөнхий дүрслэл. В. Холбогдсон хэсгийг томруулж харуулсан *3D* дүрслэл. 1- Лигандууд, 2- Протропины уургийн идэвхитэй төвтэй савханцар хэлбэрээр холбогдсон байдлыг харуулсан байна.

Генистеин нь уургийн халаасны төв хэсэгт сунан байрласан нь лиганд–уургийн тохиромжтой геометрийн нийцлийг илтгэж байна. Генистеины олон тооны гидроксил бүлгүүд нь уургийн туйлтай амин хүчлийн үлдэгдлүүдтэй устөрөгчийн холбоо үүсгэх боломжтой бөгөөд энэ нь комплексийн холбогдох чадварыг сайжруулна. Үүнээс гадна генистеины хавтгай ароматик цагираг бүтэц нь холбогдох халаасны гидрофоб орчинд зохицон байрлаж, ароматик үлдэгдлүүдтэй π–π стеклэлт болон гидрофоб харилцан үйлчлэл үүсгэх нөхцөлийг бүрдүүлж байгааг харуулж байна. (Зураг 4)



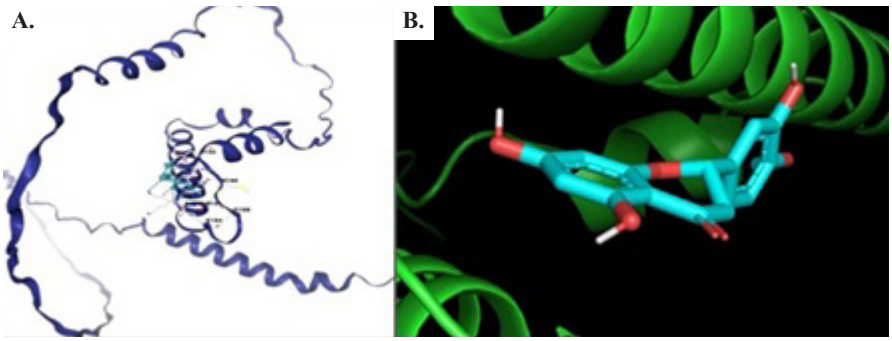
Зураг 4. Генистеин – уурагтай холбогдох байрлал ба харилцан үйлчлэл
Тайлбар: А. Генистеин MXRA7 уургийн холбогдох халаасанд байрласан ерөнхий байршлыг харуулж байна. 1- Генистеин молекул. В. Генистеин–MXRA7 комплексийн ойрын дүрслэл ба боломжит молекулын харилцан үйлчлэлүүд.

Рутин нь уургийн дотоод халаасанд олон холбооны боломж бүхий байрлалтай оршиж байгааг харуулж байна. Рутины флавоноид үндсэн цагираг болон түүнд холбогдсон сахарын бүлгүүд нь олон тооны гидроксил (–OH) бүлэг агуулдаг тул уургийн туйлтай амин хүчлийн үлдэгдлүүдтэй устөрөгчийн холбоо үүсгэх өндөр боломжтой. Энэ нь уураг–лигандын комплексийн тогтвортой байдлыг нэмэгдүүлэхэд чухал үүрэгтэй. Үүнээс гадна рутины ароматик цагираг хэсэг нь холбогдох халаасны гидрофоб бүсэд зохицон байрлаж, гидрофоб болон π–π харилцан үйлчлэл үүсгэх боломжийг бүрдүүлж байгааг зурагт харуулна. Харин сахарын хэсэг нь уургийн гадаргуутай илүү их харилцан үйлчлэлд орж, холболтын онцлог шинжийг тодорхойлж өгнө. (Зураг 4)



Зураг 4. Рутин – уурагтай холбогдох байрлал ба харилцан үйлчлэл
Тайлбар: *А. Рутин MXRA7 уургийн холбогдох халаасанд байрл*асан ерөнхий байршлыг харуулна. *В.* Рутин–MXRA7 комплексийн ойрын дүрслэл ба боломжит харилцан үйлчлэлүүд. *1- Рутины* уургийн идэвхитэй төвтэй савханцар хэлбэрээр холбогдсон байдлыг харуулсан байна.

Нарингенин нь MXRA7 уургийн холбогдох хөндийд тогтвортой байрлаж, уургийн тодорхой амин хүчлийн үлдэгдлүүдтэй давтамжтай харилцан үйлчлэл үүсгэж байгаа нь тогтоогдсон. Уургийн хоёрдогч бүтцийн тууз болон спираль хэлбэрийн (helix) дунд орших идэвхтэй төвийн хөндийд Нарингенин молекул хамгийн бага чөлөөт энергитэйгээр сууж өгсөн байна. Нарингенины бүтэц дэх хоёр үнэрт цагираг болон тэдгээрийг холбосон хэлхээ нь уургийн идэвхтэй төвийн халаасанд орон зайн хувьд сайн тохирч, тогтвортой компрекс үүсгэж байна. (Зураг 5)



Зураг 5. Нарингенин MXRA7 уургийн идэвхтэй төвд холбогдсон ерөнхий байршил.

Тайлбар: *A. MXRA7 уургийн* туузан загварын идэвхтэй төвд холбогдсон Нарингенины ерөнхий дүрслэл. B. Холбогдсон хэсгийг томруулж харуулсан *3D* дүрслэл.

Гол харилцан үйлчлэл (Key interiaction): 14 төрлийн флавоноид нэгдлүүдийг MXRA7 уургийн идэвхтэй төвтэй молекул докингийн аргаар харьцуулан үнэлэв. Докингийн байрлалын шинжилгээгээр бүх судлагдсан лигандууд MXRA7-ийн холбогдох хөндийд тогтвортой байрлаж, уургийн тодорхой амин хүчлийн үлдэгдлүүдтэй давтамжтай харилцан үйлчлэл үүсгэж байгааг тогтоолоо. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. MXRA7–флавоноидын комплексүүдийн гол харилцан үйлчлэл идэвхийн үнэлгээ

Лиганд	ΔG (ккал/моль)	RMSD (A)	Устөрөгчийн холбоо тоо (тоо)	RMSD-ийн үнэлгээ	Боломжит гол харилцан үйлчлэл	Идэвхийн үнэлгээ **
Протропин	-7.1	0.622	2-4	+	Г-хүч, Н-Н, π–π, Эл-статик	***
Хризин	-6.8	0.603	1-2	+	Г-хүч, Н-Н (бага), π–π (боломжит)	***
Кемферол	-6.8	0.602	2-3	+	Г-хүч, Н-Н.	**
Апигенин	-6.7	0.603	1-2	+	Г-хүч, Н-Н (бага)	***
Хесперетин	-6.7	0.107	2-3	+++	Г-хүч, Н-Н	***
Кверцетин	-6.3- -6.6	0.602	2-3	+	Г-хүч, Н-Н (олон гидроксил бүлэгтэй)	**
Мирицетин	-6.3- -6.6	0.602	2-3	+	Г-хүч, Н-Н (олон гидроксил бүлэгтэй), π–π (тод).	**
Рутин	-6.3- -6.6	0.602	2-4	+	Г-хүч, Н-Н.	**
Лютеолин	-6.3- -6.6	0.603	2-3	+	Г-хүч, Н-Н.	**
Нарингенин	-6.3- -6.6	0.107	2-3	+++	Г-хүч, Н-Н, π–π (тод).	**
Физетин	-6.3- -6.6	0.081	2-3	+++	Г-хүч, Н-Н.	**
Катехины EGCG	-6.3- -6.6	0e.621	2-4	+	Г-хүч, Н-Н (олон гидроксил бүлэгтэй), π–π (тод).	**
Генистеин	-6.0	0.602	1-2	+	Г-хүч, Н-Н (бага)	*
Дайдзеин	-6.1	0.602	1-2	+	Г-хүч, Н-Н (бага)	*

Тайлбар: *RMSD-ийн үнэлгээ: тогтвортой байдал өндөр (RMSD < 0.20 Å) +++; дунд тогтвортой (0.20–0.60 Å) — ++; тогтвортой байдал сул (RMSD > 0.60 Å) — +.*
*** Идэвхийн үнэлгээ: докингийн энерги (G) болон Ki-ийн үр дүнтэй уялдуулан ангилсан: идэвх өндөр — ***; дунд — **; сул — *.*
Г-хүч- Гидрофоб харилцан үйлчлэл, Н-Н- Устөрөгчийн холбоо, π–π- пи пи харилцан үйлчлэл, Эл-статик- электростатик/ ионы харилцан үйлчлэл

Позын эрэмбэлэлт, Кластер анализ (Pose Ranking Cluster Analysis): MXRA7 уурагтай холбогдсон флавоноидуудын докингийн үр дүнг позын эрэмбэлэлт болон кластер анализын аргаар үнэлэхэд ихэнх нэгдлүүд RMSD < 0.7Å хүрээнд багтаж, хоорондоо төстэй холбогдох байрлал үүсгэсэн нь ажиглагдав (Хүснэгт 3). Кластер I-д Кверцетин, Кемпферол, Мирицетин, Лютеолин, Генистеин, Дайдзеин, Хризин зэрэг нэгдлүүд (RMSD ~0.60–0.63Å) төвлөрсөн нь MXRA7-ийн холбогдох хөндийд нийтлэг binding

pose давамгайлж байгааг илтгэнэ. Харин Кластер II-т Физетин (0.081Å), Нарингенин (0.107Å), Хесперетин (0.107Å) багтаж, RMSD хамгийн бага утга үзүүлсэн нь эдгээр нэгдлүүд нэг байрлалаар илүү тогтвортой холбогдох хандлагатайг харууллаа. Мөн Протропин нь хамгийн хүчтэй холболтын энерги (G= −7.1 ккал/моль) үзүүлсэн боловч RMSD 0.622Å байсан нь нийтлэг байрлалын хүрээнд холбогдож буйг илэрхийлнэ. (Хүснэгт 3)

Хүснэгт 3. Позын эрэмбэлэлт ба кластер анализын нэгтгэл

Кластер / бүлэг	Хамаарах нэгдлүүд	RMSD хүрээ (Å)	Тайлбар
Үндсэн кластер (хамгийн нийтлэг холбогдох байрлал)	Кверцетин, Кемпферол, Мирицетин, Лютеолин, Генистеин, Дайдзеин, Хризин	~0.60– 0.63	Ихэнх молекулууд нэг үндсэн байрлалд төвлөрсөн нь MXRA7-ийн холбогдох хөндий флавоноидын үндсэн бүтэцтэй сайн зохицож байгааг илтгэнэ.
Дэд кластер	Физетин, Нарингенин, Хесперетин	0.081–0.107	RMSD хамгийн бага; холбогдох хөндийд илүү тогтвортой, өндөр конзистент байрлалтай холбогдож байгааг харуулна.
Холболтын энерги хамгийн сайн боловч үндсэн кластерт багтсан	Протропин	0.622	G хамгийн сайн (−7.1 ккал/моль), гэхдээ үндсэн кластерт багтсан нь холболт нийтлэг байрлалын хүрээнд байгааг илэрхийлнэ.

Лигандын үр ашиг (Ligand Efficiency): Судалгаанд сонгосон 14 төрлийн флавоноидын холболтын чөлөөт энерги (G) болон атомын тоонд үндэслэн лигандын үр ашиг (LE)-г тооцоолоход ихэнх нэгдлүүдийн LE утга 0.20–0.27 ккал/моль/атом хооронд хэлбэлзэв. LE-ийн үр дүнгээр LE өндөр бүлэгт Хризин (0.272), Апигенин (0.248), Нарингенин (0.244) багтсан нь жижиг хэмжээтэй боловч нэг атомд ногдох холболтын энерги өндөр болохыг илтгэнэ. LE дунд бүлэгт Кверцетин (0.213), Кемпферол (0.220), Мирицетин (0.200), Лютеолин (0.220), Хесперетин (0.223), Протропин (0.237), Генистеин (0.222), Дайдзеин (0.235), Физетин (0.220) зэрэг нэгдлүүд багтсан. Харин атомын тоо ихтэй Рутин (0.108) болон EGCG (0.140) нь LE бага бүлэгт орсон нь том хэмжээтэй молекулуудын нэг атомд ногдох холболтын энерги буурах хандлагатайг харуулж байна (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Нэг атомд ногдох холболтын энерги (LE)-ийн ангиллын нэгтгэл

LE ангилал	Нэгдлүүд	LE утга (ккал/моль/атом)	Тайлбар
LE өндөр	Хризин, Апигенин, Нарингенин	0.244–0.272	Жижиг хэмжээтэй боловч нэг атомд ногдох холболтын энерги өндөр болохыг илтгэнэ.
LE дунд	Кверцетин, Кемпферол, Мирицетин, Лютеолин, Хесперетин, Протропин, Генистеин, Дайдзеин, Физетин	0.200–0.237	Нэг атомд ногдох холболтын энерги дунд түвшинд; бүтэц ба поляр бүлгийн ялгаанаас хамааран хэлбэлзэнэ.
LE бага	Рутин, EGCG	0.108–0.140	Атомын тоо ихтэй тул нэг атомд ногдох холболтын энерги бага байх хандлагатай.

Тайлбар: *LE нь молекулын хэмжээ (атомын тоо)-г харгалзан холболтын хүчийг үнэлдэг үзүүлэлт бөгөөд LE өндөр байх нь жижиг молекул ч харьцангуй үр ашигтай холбогдох боломжтойг илэрхийлнэ.*

Баталгаажуулах үзүүлэлтүүд ба хязгаарлалт: Энэхүү судалгаанд ашигласан зорилтот уураг болох MXRA7 нь харьцангуй бага судлагдсан тул түүнтэй холбогдох туршилтаар баталгаажсан идэвхтэй (active) болон идэвхгүй (inactive) нэгдлүүдийн өгөгдөл олон нийтийн мэдээллийн санд хангалтгүй байна. Иймээс ROC муруй, AUC, Enrichment Factor (EF) зэрэг ангилалд суурилсан (classification-based) баталгаажуулалтын үзүүлэлтүүдийг бодит туршилтын өгөгдөлд тулгуурлан тооцоолох боломж хязгаарлагдмал байсан. Тиймээс докингийн үр дүнгийн найдвартай байдлыг үнэлэхдээ бүтэц-д суурилсан шалгуур үзүүлэлтүүдийг ашиглаж, ялангуяа докингийн позын тогтвортой байдлыг илэрхийлэх Root Mean Square Deviation (RMSD)-ийг үндсэн үзүүлэлт болгон сонгов. Судалгаанд гарсан RMSD утгууд 0.081–0.622Å-ийн хооронд хэлбэлзсэн нь флавоноид нэгдлүүд MXRA7-ийн идэвхтэй төвд тогтвортой, давтагдах байрлалаар холбогдсоныг илтгэж байна. Ерөнхийдөө RMSD<1.0Å байх нь докингийн нарийвчлал өндөр, бодит байдалд ойр гэж үздэг тул энэхүү үр дүн нь докингийн таамаглалыг найдвартай гэж үнэлэх үндэслэл болж байна. Мөн холболтын энерги (G) болон RMSD-д суурилсан позын эрэмбэлэлт, кластер анализын үр дүнгээр ихэнх нэгдлүүд уургийн идэвхтэй төвд нэг үндсэн холбогдох байрлал (major binding mode)-д төвлөрч, бага хэлбэлзэлтэй байгааг тогтоосон нь докингийн тохиргоо тогтвортой байсныг дэмжиж байна. Гэсэн

хэдий ч энэхүү баталгаажуулалт нь тооцооллын үр дүнд суурилсан бүтэц-д суурилсан үнэлгээ тул нэгдлүүдийн биологийн бодит идэвх (in vitro/in vivo) болон динамик нөхцөл дэх тогтвортой байдлыг бүрэн батлахгүй бөгөөд цаашдын судалгаанд хамгийн боломжит нэгдлүүдийг туршилтаар шалгах болон молекулын динамик (MD) симуляциар баталгаажуулах шаардлагатай.

Молекулын Динамик Симуляцийн Үр Дүн (Molekular Dynamics Simulation Results): Энэхүү судалгаанд докингийн үр дүнгээр хамгийн тогтвортой гэж үзэгдсэн лиганд– уураг комплексүүдийн динамик тогтвортой байдлыг үнэлэх зорилгоор молекулын динамик (МД) симуляцийн үндсэн үзүүлэлтүүдийг онолын үүднээс тайлбарлан авч үзэв. МД симуляци нь уураг–лигандын холболт цаг хугацааны явцад хадгалагдах эсэх, молекулын хэлбэлзэл болон комплексийн бүтцийн тогтвортой байдлыг үнэлдэг арга юм. Системийн нийт энерги тогтвортой хэлбэлзэлтэй байх нь термодинамикийн хувьд тэнцвэрт төлөвт хүрснийг илтгэж, лиганд үндсэн холбогдох байрлалаа хадгалах боломжтойг харуулдаг. Комплексийн RMSD бага бөгөөд тогтвортой хэлбэлзэлтэй байх нь холболтын байрлал алдагдах магадлал бага болохыг илэрхийлнэ. Энэхүү судалгаанд докингийн RMSD утгууд 0.081–0.622 Å-ийн хооронд гарсан нь эдгээр комплексүүд динамик нөхцөлд ч тогтвортой байх боломжтойг таамаглах үндэслэл болж байна. Цаашдын судалгаанд эдгээр комплексүүдийн тогтвортой байдлыг бодит МД симуляци (RMSD-time, RMSF, устөрөгчийн холбооны occupancy зэрэг)-аар баталгаажуулах шаардлагатай.

Хэлцэмж: Бидний судалгаанд MXRA7 уургийн идэвхтэй төвтэй флавоноид нэгдлүүдийн холбогдох боломжийг молекул докингийн аргаар үнэлж, холбогдох байрлалын тогтвортой байдлыг дундаж хазайлтын язгуур (RMSD)-аар тодорхойлов. Судалгааны үр дүнд RMSD-ийн утгууд 0.081–0.622Å-ийн хооронд хэлбэлзсэн нь судлагдсан бүх нэгдлүүд MXRA7 уургийн холбогдох хөндийд давтагдах боломжит байрлалаар холбогдож байгааг харуулж байна.

Kitchen D. B (2004) болон Warren, G. L. (2006) нарын судалгаагаар докингийн байрлалын найдвартай байдлыг үнэлэхдээ RMSD < 2.0 Å байх тохиолдлыг "Зөв тохирсон холбогдох байрлал" гэж үзсэн. Үүнтэй харьцуулахад бидний судалгаанд гарсан RMSD-ийн бүх утга уг шалгуураас үлэмж бага байгаа нь холбогдох байрлалууд хоорондоо маш ойр, геометрийн хувьд тогтвортой байгааг илтгэнэ. Гэсэн хэдий ч Warren, G. L. (2006) нар докингийн үнэлгээний талаар хэлэлцэхдээ туршилтаар батлагдсан лавлах бүтэц байхгүй тохиолдолд RMSD нь "бодит холбогдох байрлалыг батлах" бус, харин докингийн нөхцөл дотор байрлалын давтагдах чанарыг илүү сайн илэрхийлдэг болохыг онцолсон нь бидний судалгааны үр дүнтэй харьцангуй дүйж байна.[10,11]

Бидний судалгаанд Физетин (0.081 Å), Нарингенин (0.107 Å), Хесперетин (0.107 Å) хамгийн бага RMSD үзүүлсэн нь эдгээр нэгдлүүд MXRA7 уурагтай илүү тогтвортой, нэгэн хэвийн байдлаар холбогдож байгааг илтгэнэ. Үүнтэй төстэй ажиглалтыг флавоноид–уураг харилцан үйлчлэлийг судалсан судалгаанд мэдээлсэн байдаг бөгөөд, тухайлбал Narayan, R (2021) нар RMSD < 0.20Å байх нь холбогдох байрлалын тогтвортой байдал өндөр байгааг илэрхийлдэг гэж тайлбарласан нь бидний судалгааны үр дүнтэй харьцангуй дүйж байна.[15]

Нөгөө талаас, Протропин болон Эпигаллокатехин нь RMSD харьцангуй өндөр гарсан боловч олон устөрөгчийн холбоо болон гидрофоб харилцан үйлчлэл үүсгэх боломжтой байв. Trott, O (2010) нарын судалгаагаар AutoDock Vina программын онооллын онцлогийг тайлбарлахдаа холболтын энерги сайн байсан ч холбогдох байрлал нь хэд хэдэн хувилбараар илэрч болохыг дурдсан байдаг. Энэ тайлбар нь бидний судалгаанд Протропин хамгийн сайн холболтын энерги (ΔG=−7.1 ккал/моль) үзүүлсэн ч RMSD өндөр хэвээр байсан нь бидний судалгааны үр дүнтэй харьцангуй дүйж байна.[12]

Холболтын энерги болон холбогдох байрлалын тогтвортой байдлын хоорондын зөрүүг Варрен нар онцолж, докингийн онооллын функцууд холбогдох байрлалыг зөв эрэмбэлэхэд үргэлж хангалттүй байж болдгийг тэмдэглэсэн байдаг. Иймээс бидний судалгаанд ажиглагдсан "ΔG сайн боловч RMSD өндөр" дүр зураг нь олон улсын судалгаанд тайлбарлагдсан нийтлэг хандлагатай харьцангуй дүйцэж байна.[13]

Холбогдох байрлалын ангиллын шинжилгээгээр RMSD ойролцоо утгатай флавоноидууд нэг үндсэн бүлэгт төвлөрсөн нь MXRA7 уургийн холбогдох хөндий флавоноидын үндсэн цагираг бүтэцтэй сайн зохицож байгааг харуулж байна. Үүнтэй адил Verdonk, M. L (2003) нарын судалгаагаар уураг–лигандын холбогдох байрлалыг ангилж үнэлэхэд нэг үндсэн байрлал давамгайлж байгааг мэдээлсэн нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.[13]

Лигандын үр ашиг (LE)-ийн хувьд Hopkins, A. L (2004) нарын судалгаагаар жижиг молекулууд нэг атомд ногдох холболтын энерги өндөртэй байдаг тул оновчтой суурь бүтэц болж чаддагийг онцолсон. Бидний судалгаанд Хризин, Апигенин, Нарингенин зэрэг жижиг флавоноидууд өндөр LE үзүүлсэн нь энэхүү тайлбартай нийцэж байна. Харин атомын тоо ихтэй Рутин, Эпигаллокатехинд LE бага гарсан нь өмнөх судалгаанд дурдсан молекулын хэмжээ–үр ашгийн хамааралтай дүйж байна. [14]

Ерөнхийд нь авч үзвэл, бидний судалгааны үр дүн нь молекул докингийн үнэлгээний талаархи өмнөх Trott, O (2010) нарын, Verdonk, M. L. (2003) нарын, Hopkins, A. L (2004) нарын, Narayan, R (2021) нарын судалгаануудад тайлбарласан хандлагатай сайн нийцэж байгаа бөгөөд MXRA7 уурагтай флавоноидын холболтын боломжийг системтэйгээр үнэлсэн анхны судалгаануудын нэг болж байна. Гэсэн хэдий ч эдгээр дүгнэлт нь тооцооллын аргаар гарсан тул цаашдын судалгаанд молекулын динамикийн симуляци болон туршилтаар баталгаажуулах шаардлагатай хэвээр байна.[12-15]

Дүгнэлт: 14 төрлийн флавоноид нэгдлүүд MXRA7 уургийн идэвхтэй төвтэй тогтвортой холбогдох

боломжтойг молекул докингийн аргаар тогтоож, Протропин холболтын энергиэр, харин Физетин, Нарингенин, Хесперетин холбогдох байрлалын тогтвортой байдлаар онцгой үр дүн үзүүллээ. Гол харилцан үйлчлэлийн болон кластер анализын дүнгээр флавоноидууд MXRA7-ийн нэг үндсэн холбогдох байрлалд төвлөрч байгааг харуулсан бөгөөд жижиг хэмжээтэй флавоноидууд лигандын үр ашгаар давуу байв. Иймээс эдгээр нэгдлүүд нь MXRA7-т чиглэсэн боломжит био-идэвхт молекулууд байж болох ч цаашдын молекулын динамик симуляци болон туршилтаар баталгаажуулах шаардлагатай гэж үзлээ.

Ном зүй:

1. *Shen, Y., Ning, J., Zhao, L., Wang, T., Liu, W., & Wang, Y. (2023). Matrix remodeling associated 7 proteins promote cutaneous wound healing through vimentin in coordinating fibroblast functions. Inflammation and Regeneration, 43,*
2. *Molecular docking and ADMET analysis of bioactive compounds from Simarouba glauca leaf extracts for anti-inflammatory and antioxidant activities. Discover Applied Sciences*
3. *Flavonoids as potential wound-healing molecules: Emphasis on pathways perspective (Int. J. Mol. Sci., 2023).*
4. *Zhao, J., Li, J., & Wang, Y. (2015). Flavonoids promote wound healing by modulating fibroblast activity and collagen synthesis.*
5. *Network pharmacology and molecular docking analysis of quercetin with multiple protein targets (2023)*
6. *Peanlikhit, T., Aryal, U., Welsh, J. S., Shroyer, K. R., & Rithidech, K. N. (2025). Evaluation of the inhibitory potential of apigenin and related flavonoids on various proteins associated with human diseases using AutoDock. International Journal of Molecular Sciences, 26(6):2548.*
7. *Guo, Y., Tong, J., Liang, J., Shi, K., Song, X., & Liu, B. (2024). Molecular insight into binding affinities and blockade effects of selected flavonoid compounds on the PD-1/PD-L1 pathway. RSC Advances.*
8. *Molecular docking-based virtual screening: Challenges in hits identification for Anti-SARS-CoV-2 activity. Journal of Structural Biology, Review (тойм)*
9. *Wang X, Zhang L, Qin L, et al. Polyphenols for skin health: a comprehensive review. *Biosignaling*. 2023;21:45. doi:10.1186/s12964-023-01109-0*
10. *Kitchen D. B., Decornez, H., Furr, J. R., Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery. Nature Reviews Drug Discovery, 3, 935–949.*
11. *Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A.-M., et al. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. Journal of Medicinal Chemistry, 49, 5912–5931.*
12. *Trott, O., Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking. Journal of Computational Chemistry, 31, 455–461.*
13. *Verdonk, M. L., et al. (2003). Improved protein–ligand docking using GOLD. Journal of Medicinal Chemistry, 46, 303–323.*
14. *Hopkins, A. L., Groom, C. R., Alex, A. (2004). Ligand efficiency: A useful metric for lead selection. Drug Discovery Today, 9, 430–431.*
15. *Narayan, R., et al. (2021). RMSD-based validation of flavonoid–protein docking studies. Journal of Molecular Modeling, 27, 1–12.*

Evaluation of the interactions between flavonoid molecules and the active site of the MRXA7 protein using molecular docking

Amarjargal Ts[1], Ariunzaya D[2], Nurdana B[2], Densmaa L[2], Bilguun B[2], Uugantsetseg D[2], Temuulen Ts[2], Baasanjav B[2], Munkhzul B[1], Daariimaa Kh[1]

[1]Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, School of Pharmacy, MNUMS
[2]School of Pharmacy, MNUMS
E-mail: amarjargal.ts@mnums.edu.mn, Tel: +976-90212398

Abstract:
Background: Skin wound healing, elasticity, and protective functions are closely associated with cellular regeneration and the remodeling of the extracellular matrix (ECM). MXRA7 (Matrix Remodeling Associated Protein 7) is a protein involved in ECM regulation, tissue regeneration, and inflammatory processes, and recent studies suggest that it may play a supportive role in skin wound healing. However, systematic investigations on natural small molecules capable of modulating MXRA7 activity remain limited. Flavonoids, on the other hand, have been reported to promote wound healing and ECM regulation through their antioxidant and anti-inflammatory properties. Therefore, it is hypothesized that flavonoid compounds may act as potential modulators of MXRA7 protein activity.
Aim: The aim of this study was to evaluate the binding affinity, binding energy, and interaction characteristics of 14 naturally occurring flavonoid compounds with the active site of the MXRA7 protein using a molecular docking approach.
Materials and Methods: The molecular structures of the flavonoids were obtained from the PubChem database, and their interactions with the MXRA7 protein were investigated using molecular docking with CB-Dock2 and SwissDock software. Docking results were visualized using PyMOL and evaluated based on root mean square deviation (RMSD), binding free energy (ΔG), inhibition constant (Ki), pose ranking, and cluster analysis. An RMSD value of ≤ 2.0 Å was considered indicative of a stable binding pose.
Results: The RMSD values of the MXRA7–flavonoid complexes ranged from 0.081 to 0.622 Å, indicating that all compounds stably occupied the binding cavity of the protein. Fisetin (0.081 Å), naringenin (0.107 Å), and hesperetin (0.107 Å) exhibited the lowest RMSD values, suggesting highly stable binding poses. The binding free energy (ΔG) values ranged from −6.0 to −7.1 kcal/mol, with protopine showing the strongest binding affinity (ΔG=−7.1 kcal/mol). Most flavonoids formed hydrogen bonds, hydrophobic interactions, and π–π interactions with key amino acid residues of MXRA7. Cluster analysis revealed that the majority of flavonoids shared a common binding mode, while fisetin, naringenin, and hesperetin formed a distinct subcluster with more stable binding poses. Ligand efficiency (LE) analysis indicated that chrysin, apigenin, and naringenin exhibited higher LE values, reflecting greater binding efficiency of smaller molecules.
Conclusion: This study demonstrates, through molecular docking analysis, that flavonoid compounds can stably interact with the active site of the MXRA7 protein. Protopine showed the strongest binding energy, whereas fisetin, naringenin, and hesperetin exhibited superior binding pose stability. These compounds may serve as potential bioactive molecules targeting MXRA7; however, further validation through molecular dynamics simulations and experimental studies is required.

Keywords: Hydrogen bond, π–π interaction, Ligand binding