# Флавоноидууд болон NRF2-ийн Neh1 домэйн хоорондын харилцан үйлчлэлийн молекулын докингийн шинжилгээ

*Ц.Амаржаргал[1], А.Маралгуа[1], Д.Ариунаа[2], Б.Туяацэцэг[3], Ч.Хонгорзул[3], Ж.Эрдэнэчимэг[3], С.Уранбайгаль[3], Д.Ариунзаяа[3], Г.Энхжин[3], Х.Дааримаа[1]*

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

**Түлхүүр үг:**
Холбогдох чадвар
Лигандын үр ашиг
Антиоксидант зохицуулалт
Хавдрын эмчилгээ

**Товч утга:**
**Үндэслэл:** Цөмийн эритроид 2-той холбоотой хүчин зүйл 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) нь эсийн исэлдэлтийн стресс болон ксенобиотикийн нөлөөнд үзүүлэх хариу урвалыг зохицуулахад чухал үүрэгтэй транскрипцийн хүчин зүйл юм. Гэвч NRF2-ийн идэвхжил хэт ихсэх нь хавдрын эсийн амьд үлдэх чадварыг нэмэгдүүлж, хими эмчилгээнд тэсвэртэй болоход нөлөөлдөг. Иймээс NRF2-ийн идэвхжлийг зохицуулах боломжтой байгалийн гаралтай флавоноидуудын судалгаанд судлаачид анхаарлаа хандуулж байна. Молекулын докингийн арга нь флавоноид болон NRF2 уургийн хоорондын харилцан үйлчлэлийг урьдчилан үнэлэх боломж олгодог бөгөөд хавдрын эмчилгээний шинэ нэгдлүүдийг илрүүлэхэд чухал ач холбогдолтой. **Зорилго:** Байгалийн гаралтай даидзин, рутин, лютеолин, апигенин, кверцетин зэрэг таван флавоноидын NRF2 уургийн Neh1 домэйнтэй харилцан үйлчлэх боломжийг молекулын докингийн аргаар үнэлж, докингийн үнэлгээ болон лигандын үр ашгийн үзүүлэлтэд үндэслэн цаашид судлах боломжтой нэгдлүүдийг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Энэхүү судалгаагаар байгалийн гаралтай таван флавоноид болох даидзин (daidzin), рутин (rutin), лютеолин (luteolin), апигенин (apigenin), кверцетин (quercetin) нь NRF2 уургийн зорилтот хэсэгтэй хэрхэн харилцан үйлчилж байгааг молекулын докингийн аргаар судлав. Флавоноидуудын гурван хэмжээст бүтцийг PubChem мэдээллийн сангаас, NRF2 уургийн бүтцийг Protein Data Bank (PDB) мэдээллийн сангаас татан авч ашигласан. Молекулын докингийн тооцооллыг AutoDock Vina алгоритмд суурилсан CB-Dock2 цахим платформоор гүйцэтгэв. **Үр дүн:** Сонгосон флавоноидуудын докингийн үнэлгээ −64.9-өөс −77.2 хүртэлх утгатай байв. Үүнээс даидзин хамгийн бага буюу −77.2, апигенин −72.0, лютеолин −71.4 үнэлгээтэй байсан бол рутин хамгийн өндөр буюу −64.9 үнэлгээтэй байлаа. Лигандуудын RMSD-ийн тооцоолсон утгууд 14.766–15.344 Å-ийн хооронд хэлбэлзэж, хоорондын ялгаа бага байв. Даидзин болон апигенин харьцангуй бага RMSD утгатай байсан бөгөөд докингийн позын бүлэглэлийн шинжилгээгээр бүх лиганд ижил төстэй холбогдох бүсэд байрласан байна. Лигандын үр ашгийн (ligand efficiency) үзүүлэлтээр апигенин (−2.40), лютеолин (−2.30), болон кверцетин (−2.20) нар харьцангуй өндөр үр дүнтэй байв. Харин даидзин нь хамгийн хүчтэй докингийн үнэлгээтэй байсан хэдий ч молекулын хэмжээтэй нь харьцуулсан лигандын үр ашиг харьцангуй бага байлаа. **Дүгнэлт:** Судалгааны үр дүнгээр даидзин болон апигенин нь NRF2 уургийн Neh1 домэйнтэй харилцан үйлчлэх боломжтой нэгдлүүд болох нь тодорхойлогдлоо. Гэсэн хэдий ч эдгээр үр дүн нь зөвхөн тооцооллын шинжилгээнд үндэслэсэн тул NRF2 уургийн үйл ажиллагаанд үзүүлэх бодит нөлөөг баталгаажуулахын тулд молекулын динамикийн симуляци болон туршилтын (in vitro / in vivo) судалгааг нэмж хийх шаардлагатай байна.

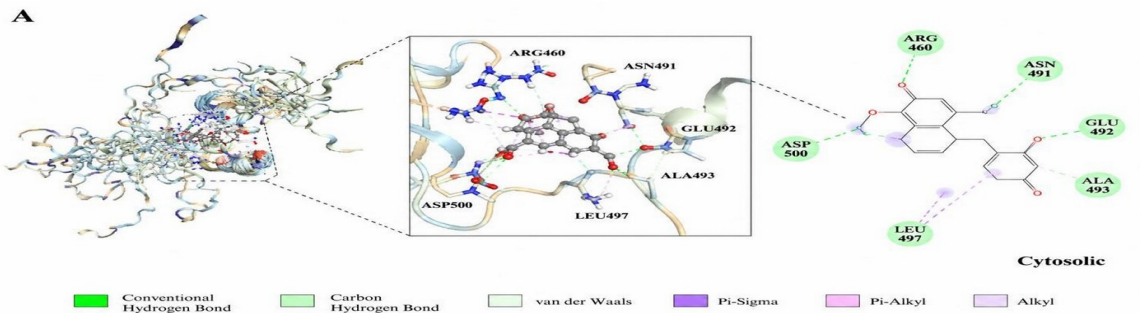
**Үндэслэл:** Сүүлийн жилүүдэд эмийн шинэ боломжит нэгдлүүдийг илрүүлэхэд молекулын докинг зэрэг бүтэцэд суурилсан тооцооллын аргыг өргөн ашиглаж байна.[1,2] Энэхүү арга нь жижиг молекул болон зорилтот уургийн харилцан үйлчлэл, холбогдох боломжит байрлал, тооцоолсон холбогдлын үнэлгээг урьдчилан судлах боломж олгодогийг судлаачид онцолсон байна.[1,2] Хавдрын эмчилгээний судалгаанд анхаарал татаж буй молекулын байнуудын нэг нь цөмийн эритроид 2-той холбоотой хүчин зүйл 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) юм. NRF2 нь эсийн антиоксидант хамгаалалт болон исэлдэлтийн стрессийн хариу урвалыг зохицуулдаг транскрипцийн хүчин зүйл бөгөөд хэвийн нөхцөлд KEAP1 уурагтай холбоотойгоор задралд ордог.[3,4] Харин NRF2-ийн дохиоллын зам хэт идэвхжих нь хавдрын эсийн амьд үлдэх чадвар, өсөлт болон хими эмчилгээнд тэсвэртэй байдалтай холбоотой байдаг.[3,4] Иймээс NRF2-ийн үйл ажиллагааг зохицуулах боломжтой нэгдлүүдийг илрүүлэх нь хавдрын эмчилгээний шинэ стратеги боловсруулахад ач холбогдолтой юм. Байгалийн гаралтай флавоноидууд нь антиоксидант болон бусад биологийн идэвхтэй бөгөөд NRF2/антиоксидант хариу урвалын элементийн (NRF2/ARE) дохиоллын замд нөлөөлөх боломжтойг өмнөх судалгаануудад мэдээлсэн.[5] Гэвч эдгээр нэгдлийн нөлөө нь тухайн флавоноидын бүтэц, концентраци, эсийн төрөл болон туршилтын нөхцөлөөс хамаарч ялгаатай байж болно.[5] Иймээс даидзин, рутин, лютеолин, апигенин, кверцетин зэрэг флавоноидын NRF2 уурагтай харилцан үйлчлэх боломжийг харьцуулан судлах нь цаашдын туршилтын судалгаанд ач холбогдолтой.

NRF2 уургийн Neh1 домэйн нь ДНХ болон жижиг Maf уурагтай холбогдоход оролцдог bZIP бүтцийг агуулдаг.[3] Уг домэйнтэй флавоноидуудын харилцан үйлчлэх боломжийг молекулын докингийн аргаар үнэлэх нь тэдгээрийн холбогдох байрлал болон тооцоолсон холбогдлын үзүүлэлтүүдийг харьцуулах, цаашид туршилтаар шалгах оновчтой нэгдлүүдийг сонгоход урьдчилсан мэдээллийг олгодог. Иймд энэхүү судалгаагаар даидзин, рутин, лютеолин, апигенин болон кверцетин гэсэн байгалийн гаралтай таван флавоноидын NRF2 уургийн Neh1 домэйнтэй харилцан үйлчлэх боломжийг молекулын докингийн аргаар тооцоолж, докингийн үнэлгээ болон лигандын үр ашгийн үзүүлэлтийг харьцуулан үнэлэх нь бидний судалгааны ажлын үндэслэл боллоо.

**Зорилго:** Байгалийн гаралтай даидзин, рутин, лютеолин, апигенин, кверцетин зэрэг таван флавоноидын NRF2 уургийн Neh1 домэйнтэй харилцан үйлчлэх боломжийг молекулын докингийн аргаар үнэлж, докингийн үнэлгээ болон лигандын үр ашгийн үзүүлэлтэд үндэслэн цаашид судлах боломжтой нэгдлүүдийг тодорхойлох.

**Арга, аргачлал:** Энэхүү судалгааг in silico загвараар гүйцэтгэж, байгалийн гаралтай даидзин, рутин, лютеолин, апигенин, кверцетин гэсэн таван флавоноидын NRF2 уургийн Neh1 домэйнтэй харилцан үйлчлэх боломжийг молекулын докингийн аргаар үнэлэв. Молекулын докинг нь лиганд болон зорилтот уургийн боломжит холбогдох байрлал, харилцан үйлчлэл, тооцоолсон холбогдлын үнэлгээг судлахад ашиглагддаг бүтэцэд суурилсан тооцооллын арга юм.[6,7] NRF2 уургийн Neh1 домэйны бүтцийг Protein Data Bank (PDB) мэдээллийн сангаас PDB ID:7O7B дугаартай бүтцээр сонгов. Судалгаанд ашигласан даидзин, рутин, лютеолин, апигенин, кверцетин флавоноидын молекул бүтцийн мэдээллийг PubChem мэдээллийн сангаас авч, лигандын бүтцийг тохирох молекулын формат руу хөрвүүлж, молекулын геометрийг оновчлох болон докингийн тооцоололд шаардлагатай бүтцийн бэлтгэлийг Open Babel программ ашиглан гүйцэтгэнэ.[8] Лиганд болон зорилтот уургийн боломжит холбогдох байрлалыг тодорхойлох, докингийн тооцооллыг CB-Dock2 онлайн платформоор гүйцэтгэв. Тус платформ нь уургийн боломжит холбогдох хөндийг илрүүлэх болон AutoDock Vina-д суурилсан докингийн тооцооллыг нэгтгэдэг.[7,10] Тооцооллыг платформын тохиргооны дагуу гүйцэтгэж, флавоноид бүрийн докингийн үнэлгээ болон үүссэн холбогдлын байрлалуудыг харьцуулан судлав. Докингийн үр дүнд үүссэн уураг–лигандын комплексын гурван хэмжээст бүтцийг PyMOL 2.5.5 программ ашиглан дүрслэж. Лиганд болон уургийн амин хүчлийн үлдэгдлүүдийн хооронд үүсэж болох устөрөгчийн холбоо, гидрофоб харилцан үйлчлэл болон бусад боломжит молекулын харилцан үйлчлэлийг шинжилсэн. Мөн лиганд бүрийн докингийн үнэлгээ, боломжит холбогдох байрлал, харилцан үйлчлэлд оролцсон амин хүчлийн үлдэгдлүүдийг харьцуулан үнэлэв. Докингийн үнэлгээ сөрөг байх нь тухайн онооны функцийн хүрээнд илүү оновчтой тооцоолсон холбогдлыг илэрхийлж болох боловч энэ нь бодит холбогдлын хүч, биологийн идэвх эсвэл NRF2 уургийг дарангуйлах чадварыг данганаараа батлахгүй.[6,7] Таван флавоноидын докингийн үр дүнг нэгтгэн, докингийн үнэлгээ, холбогдлын боломжит байрлал болон уураг–лигандын харилцан үйлчлэлийн онцлогт үндэслэн харьцуулна. RMSD үзүүлэлтийг ашигласан тохиолдолд тухайн үзүүлэлтийн тооцооллын арга, харьцуулах бүтцийн төрөл болон тайлбарлах хязгаарлалтыг харгалзан үзнэ. Лигандын үр ашгийн үзүүлэлт тооцсон бол ашигласан томьёо болон докингийн үнэлгээний нэгжийг тодорхой тусгана. Судалгааны ажлын ёс зүй: АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс зүйн хорооноос судалгааны ажлыг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрлийг 2025 оны 11 дүгээр сарын 21-ны өдрийн 25-26/03-03 тоот хурлаар хэлцэлцэн батлуулсан.

**Үр дүн:** *RMSD болон бүтцийн давхцуулалтын шинжилгээ:* PyMOL программын бүтэц давхцуулах аргыг ашиглан NRF2 уургийн Neh1 домэйн болон таван флавоноидын комплексын RMSD үзүүлэлтийг тооцоолоход утгууд 14.766–15.344 Å-ийн хооронд хэлбэлзэв. Хамгийн бага RMSD утга даидзинд (14.766 Å), хамгийн их утга рутинд (15.344 Å) ажиглагдсан бөгөөд лигандуудын орон зайн давхцуулалтын ялгаа харьцангуй бага байлаа. Даидзин болон апигенин нь бага RMSD утгатай байсан нь уургийн холбогдох хөндийд харьцангуй тогтвортой байрлалтай байгааг илтгэж байна.




**Зураг 1. Даидзин болон NRF2 уургийн зорилтот хэсгийн холбогдлын гурван хэмжээст (3D) дүрслэл.**
**Тайлбар:** NRF2 уургийн ерөнхий бүтэц ба лигандын холбогдох хөндийд байрласан байдал (томруулсан дүрслэл).

NRF2 уурагтай хийсэн молекул докингийн шинжилгээгээр судалгаанд хамруулсан таван флавоноидоос даидзин хамгийн таатай докингийн үнэлгээ (−77.2)-тэй байсан бол апигенин (−72.0), лютеолин (−71.4), кверцетин (−70.4) болон рутин (−64.9) дарааллаар эрэмбэлэгдэв. Дайдизин нь ARG460, ASN491, GLU492, ALA493, LEU497 болон ASP500 зэрэг амин хүчлийн үлдэгдлүүдийн орчимд байрласан бөгөөд ARG503, ARG504, ARG515, LYS516 болон LYS518 үлдэгдлүүдтэй харилцан үйлчлэх боломжтойгоор дүрслэгдсэн. Апигенин нь ARG460, ASN491, GLU492, ALA493 болон ASP500, лютеолин нь GLU492, ALA493, ALA496, LEU497 болон ASP500, харин кверцетин нь GLU492, ALA493, LEU497, ILE498 болон ASP500 үлдэгдлүүдийн орчимд байрлаж байв. Рутины докингийн үнэлгээ −64.9 байсан нь судлагдсан нэгдлүүдээс харьцангуй бага таатай үзүүлэлт байлаа. Энэ нь рутины молекулын хэмжээ болон гликозидын бүтэц уургийн холбогдох хөндийд байрлахад нөлөөлсөн байж болзошгүй боловч уг таамгийг баталгаажуулахын тулд стерик харилцан үйлчлэл, устөрөгчийн холбоо болон лигандын холбогдох байрлалыг нарийвчлан шинжлэх шаардлагатай. Ерөнхийдөө докингийн үр дүн нь судлагдсан таван флавоноид NRF2 уургийн сонгосон холбогдох хэсэгтэй харилцан үйлчлэх боломжтойг харуулсан бөгөөд даидзин хамгийн таатай тооцооллын үзүүлэлттэй байв..

.

**Хүснэгт 1. NRF2 уурагтай хийсэн флавоноидын молекул докингийн үр дүн**

| Флавоноид | ΔG | RMSD (Å) | H-холбоо | Гидрофоб | Электростатик | Стерик |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Дайдзин | −77.2 | 14.766 | 2–4 | ✓ | ✓ | — |
| Апигенин | −72.0 | 14.842 | 1–2 | ✓ | ✓ | — |
| Лютеолин | −71.4 | 15.018 | 2–3 | ✓ | — | — |
| Кверцетин | −70.4 | 15.019 | 1–2 | ✓ | ✓ | — |
| Рутин | −64.9 | 15.344 | 2–3 | ✓ | — | ✓ |

**Тайлбар:** ✓ тухайн харилцан үйлчлэл илэрсэн, — мэдээлэлд тэмдэглэгдээгүй, устөрөгчийн холбооны тоо. италик

*Докингийн позын харьцуулсан шинжилгээ:* Молекул докингийн үр дүнгээр судалгаанд хамруулсан таван флавоноид NRF2 уургийн сонгосон холбогдох хэсэгт байрлах боломжтой байв. Докингийн үнэлгээгээр даидзин хамгийн таатай үзүүлэлт (−77.2) үзүүлсэн бол апигенин (−72.0), лютеолин (−71.4), кверцетин (−70.4), рутин (−64.9) дарааллаар эрэмбэлэгдэв. Лигандуудын докингийн поз болон амин хүчлийн үлдэгдлүүдтэй үүсгэж болзошгүй харилцан үйлчлэлийг харьцуулахад GLU492, ALA493, LEU497 болон ASP500 зэрэг үлдэгдлүүд хэд хэдэн нэгдлийн холбогдох байрлалд давтагдан ажиглагдсан. Эдгээр үр дүн нь судлагдсан флавоноидууд NRF2 уургийн сонгосон хэсэгтэй харилцан үйлчлэх боломжтойг таамаглах үндэслэл болж байгаа боловч холбогдлын тогтвортой байдал болон биологийн идэвхийг баталгаажуулахын тулд нэмэлт судалгаа шаардлагатай байна.

**Хэлцэмж:** Suraweera TL нарын (2020) болон Khan H нарын (2021) судалгаанд хоол хүнсний флавоноидууд нь NRF2/ARE дохиоллын замыг зохицуулах замаар хавдрын эсийн эсрэг хамгаалах болон тэдгээрийн амьд үлдэх чадварт нөлөөлдгийг онцолжээ.[11,16] Эдгээр үр дүнтэй бидний судалгааны үр дүн нийцэж байгаа бөгөөд бидний судалгаагаар таван флавоноидоос даидзин (binding energy -77.2, RMSD **14.766 Å**) хамгийн өндөр ашигтай холбогдолтой, түүний араас апигенин (-72.0), лютеолин (-71.4) нар NRF2 уургийн Neh1 домэйнд таатай холбогдож байгааг молекул түвшинд тооцоолон харууллаа. Sarkar FH нар (2003) даидзинг голдуу эстрогений рецептортой холбон судалдаг байсан бол.[17] Бидний судалгаагаар даидзин болон апигенин нь NRF2 уургийг бай болгон сонгох өндөр магадлалтай болохыг орон зайн тооцооллоор (in\silico) шинээр илрүүлснээрээ тэдний судалгаанаас ялгаатай юм.

Adinolfi S нарын (2023) болон Rojo AI нарын (2018) судалгаагаар KEAP1–NRF2 замын зохицуулга ба NRF2-ийн хэт идэвхжил нь хавдрын зарим эсийг хими болон туяа эмчилгээнээс хамгаалан амьдрах чадварыг нь нэмэгдүүлдэг болохыг тайлбарласан байдаг.[12,18] Эдгээр үр дүнтэй бидний судалгааны үр дүн нийцэж байгаа бөгөөд даидзин, апигенин, лютеолин нар NRF2 уурагтай өндөр холбогдох эрчим харуулсан нь эдгээр нэгдлүүд NRF2-ийн үйл ажиллагааг модуляци хийх боломжтойг илтгэж байна. Гэсэн хэдий ч Adinolfi

нарын тэмдэглэсэнчлан, докингийн сөрөг их утга нь (ΔG) тухайн нэгдэл NRF2-ийг идэвхжүүлэгч (agonist) эсвэл саатуулагч (antagonist) болохыг шууд ялган салгах боломжгүй тул эдгээр гурван нэгдлийн эсийн түвшний (in/vitro) функциональ идэвхийг цаашид туршилтаар баталгаажуулах шаардлагатай.

Furfaro AL нарын (2016) болон Robledinos-Antón N нарын (2019) судалгаанд NRF2/HO-1 тэнхлэг нь хавдрын эсийн эмчилгээнд тэсвэртэй байдлыг нэмэгдүүлдэг тул NRF2-ийг саатуулах жижиг молекулуудыг илрүүлэх нь чухал болохыг дурджээ. [13,19] Furfaro AL нар (2016 ) болон Robledinos-Antón N нар (2019 он)-д том молекулт нэгдлүүдийн орон зайн сөрөг нөлөө болон бай болох уургийн хөндийд нэвтрэх боломжийн талаар тайлбарласан байдаг.[13,19] Бидний судалгааны үр дүнд рутины докингийн оноо (-64.9) хамгийн бага, RMSD 15.344Å хамгийн өндөр байсан нь тэдний тайлбартай сайн нийцэж байна. Furfaro AL нар (2016) болон Robledinos-Antón N нар (2019) том молекулт нэгдлүүдийн орон зайн сөрөг нөлөө болон бай болох уургийн хөндийд нэвтрэх боломжийн талаар тайлбарласан байдаг.[13,19] Бидний судалгааны үр дүнд рутины дисахарид бүтэц болон орон зайн том эзлэхүүн нь уургийн холбогдох хөндийд гүн нэвтрэхэд стерик саад үүсгэж, докингийн оноо (-64.9) хамгийн бага, RMSD (15.344Å) хамгийн өндөр гарахад нөлөөлсөн нь тэдний тайлбартай сайн нийцэж байна. Харин агликон бүтэцтэй даидзин, апигенин, лютеолин зэрэг жижиг флавоноидууд NRF2 уургийн холбогдох хөндийд хялбар байрлаж байгааг бидний үр дүн харууллаа. [20]

Tonelli C нарын (2018) болон Yamamoto M нарын (2018) судалгаанд NRF2 нь ДНХ ба sMaf уурагтай холбогдон транскрипцийг зохицуулахдаа bZIP бүтцийн тодорхой амин хүчлийн үлдэгдлүүд дээр суурилдаг болохыг тайлбарласан.[14,15] Бидний судалгааны үр дүнгийн амин хүчлийн харилцан үйлчлэлийн шинжилгээгээр GLU492, ALA493, LEU497 болон ASP500 зэрэг үлдэгдлүүд судалгаанд хамрагдсан ихэнх флавоноидуудын холбогдох бүсэд давтагдан ажиглагдсан нь тус судалгааны үр дүнтэй нийцэж байна. Yamamoto M (2018) нарын NRF2 уураг нь транскрипцийг зохицуулахдаа bZIP бүтцийн тодорхой амин хүчлийн үлдэгдлүүд дээр суурилан лигандыг танин барьдаг болохыг тайлбарласан байдаг. [15] Бидний судалгааны үр дүнд GLU492, ALA493, LEU497 болон ASP500 зэрэг амин хүчлийн үлдэгдлүүд судалгаанд хамрагдсан ихэнх флавоноидуудын холбогдох бүсэд давтагдан ажиглагдсан нь амин хүчлүүд нь NRF2-ийн Neh1 домэйний лигандыг танин барих гол түлхүүр байрлалууд болохыг бидний тооцоолол нотолж байна.

Kitchen DB нарын (2004) судалгаанд молекул докингийн арга болон RMSD үзүүлэлт нь лигандын орон зайн чиглэлийг баримжаалахад тусалдаг ч комплексын динамик тогтвортой байдлыг бүрэн илэрхийлдэггүйг тэмдэглэсэн.[20] Бидний судалгаанд RMSD утгууд 14.766–15.344Å-ийн хооронд хэлбэлзсэн нь лигандуудын орон зайн байрлал төстэй байгааг илтгэж байгаа ч, дээрх судлаач нарын зөвлөснөөр цаашид Молекулын динамикийн (MD) симуляци болон MM-PBSA тооцооллоор чөлөөт энергийн тогтворжилтыг баталгаажуулах шаардлагатай.

**Дүгнэлт:** Судалгааны үр дүнгээр даидзин болон апигенин нь NRF2 уургийн Neh1 домэйнтэй харилцан үйлчлэх боломжтой нэгдлүүд болох нь тодорхойлогдлоо. Гэсэн хэдий ч эдгээр үр дүн нь зөвхөн тооцооллын шинжилгээнд үндэслэсэн тул NRF2 уургийн үйл ажиллагаанд үзүүлэх бодит нөлөөг баталгаажуулахын тулд молекулын динамикийн симуляци болон туршилтын (in vitro / in vivo) судалгааг нэмж хийх шаардлагатай байна.

**Ном зүй:**


1. *Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J Comput Chem. 2010;31(2):455-461. doi:10.1002/jcc.21334.*
2. *Liu Y, Yang X, CB-Dock2: improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting. Nucleic Acids Res. 2022;50(W1). doi:10.1093/nar/gkac394.*
3. *Adinolfi S, Patinen T, Deen AJ, et al. The KEAP1-NRF2 pathway: targets for therapy and role in cancer. Redox Biol. 2023;63:102726. doi:10.1016/j.redox.2023.102726.*
4. *Furfaro AL, Traverso N, Domenicotti C, et al. The Nrf2/HO-1 axis in cancer cell growth and chemoresistance. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:1958174. doi:10.1155/2016/1958174.*
5. *Suraweera TL, Rupasinghe HPV, Dellaire G, Xu Z. Regulation of Nrf2/ARE pathway by dietary flavonoids: a friend or foe for cancer management? Antioxidants (Basel). 2020;9(10):973. doi:10.3390/antiox9100973.*
6. *Geismann C et al. Downregulation of NRF2 Enhances Chemosensitivity. Oncogene. 2014.*
7. *Kopustinskiene DM et al. Flavonoids as Anticancer Agents. Nutrients. 2020.*
8. *Chen P et al. Natural Products Targeting Nrf2 Signaling. J Transl Med. 2023.*
9. *Xu D et al. Flavonoids and Nrf2 Signaling Pathway in Cancer. Oxid Med Cell Longev. 2019.*
10. *Oleg Trott & Arthur J. Olson. AutoDoc*
11. *Suraweera, T. L., et al. (2020). Dietary flavonoids as regulators of the NRF2/ARE pathway in cancer chemoprevention and therapy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 8863129.*
12. *Adinolfi, S., et al. (2023). The KEAP1-NRF2 pathway in cancer and other diseases: From biology to therapeutic opportunities. Pharmacological Reviews, 75(2), 248–291.*
13. *Furfaro, A. L., et al. (2016). The Nrf2/HO-1 axis in cancer cell growth and chemoresistance. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 1958174.*
14. *Tonelli, C., et al. (2018). Transcriptional regulation by NRF2 in antioxidant defense and detoxification. Free Radical Biology and Medicine, 128, 95–105.*
15. *Yamamoto, M., et al. (2018). The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. Physiological Reviews, 98(3), 1169–1203.*
16. *Khan, H., et al. (2021). Flavonoids as Nrf2 activators in cancer prevention and therapy: A mechanistic review. Biomedicine & Pharmacotherapy, 136, 111244.*
17. *Sarkar, F. H., & Li, Y. (2003). Soy isoflavones and cancer prevention: underlying molecular mechanisms. The Journal of Nutrition, 133(11), 3893S–3898S.*
18. *Rojo, A. I., et al. (2018). Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: A systems medicine approach. Pharmacological Reviews, 70(4), 348–421.*
19. *Robledinos-Antón, N., et al. (2019). Activators and inhibitors of NRF2: a review of their potential for clinical application. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 9372182.*
20. *Kitchen, D. B., et al. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature Reviews Drug Discovery, 3(11), 935–949.*

# Molecular docking analysis of interactions between flavonoids and the Neh1 Domain of NRF2

*Amarjargal Ts[1], Maralgua A[1], Ariunaa D[2], Tuyatsetseg B[3], Khongorzul Ch[3], Erdenechimeg J[3], Uranbaigal S[3], Ariunzaya D[3], Enkhjin G[3], Daariimaa Kh[1]*

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

**Abstract:**
**Background:** Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) is a transcription factor that plays a crucial role in regulating cellular responses to oxidative stress and xenobiotic exposure. However, excessive NRF2 activation can enhance cancer cell survival and contribute to chemoresistance. Therefore, increasing attention has been directed toward naturally occurring flavonoids that may modulate NRF2 activity. Molecular docking provides a computational approach for predicting potential interactions between flavonoids and NRF2 and may help identify candidate compounds for further investigation in cancer therapy.
**Objective:** To evaluate the potential interactions of five naturally occurring flavonoids—daidzin, rutin, luteolin, apigenin, and quercetin—with the Neh1 domain of NRF2 using molecular docking and to identify promising candidates for further investigation based on docking scores and ligand efficiency.
**Materials and Methods:** The potential interactions of five natural flavonoids, namely daidzin, rutin, luteolin, apigenin, and quercetin, with the target region of NRF2 were investigated using molecular docking. Three-dimensional structures of the flavonoids were retrieved from the PubChem database, while the NRF2 protein structure was obtained from the Protein Data Bank (PDB). Molecular docking calculations were performed using the CB-Dock2 web platform, which incorporates the AutoDock Vina algorithm.
**Results:** The docking scores of the selected flavonoids ranged from −64.9 to −77.2. Daidzin exhibited the most favorable docking score (−77.2), followed by apigenin (−72.0) and luteolin (−71.4), whereas rutin showed the least favorable score (−64.9). The calculated RMSD values ranged from 14.766 to 15.344 Å, with relatively small differences among the ligands. Daidzin and apigenin exhibited comparatively lower RMSD values. The reported pose-clustering analysis indicated that all ligands occupied similar binding regions. In terms of ligand efficiency, apigenin (−2.40), luteolin (−2.30), and quercetin (−2.20) showed comparatively favorable values. Although daidzin had the most favorable docking score, its ligand efficiency relative to molecular size was comparatively lower.
**Conclusion:** The results suggest that daidzin and apigenin may be candidate compounds for further investigation of potential interactions with the Neh1 domain of NRF2. However, these findings are based solely on computational analysis. Further molecular dynamics simulations and experimental studies are required to validate the predicted interactions and determine their actual effects on NRF2 activity.

**Keywords:** binding affinity, ligand efficiency, antioxidant regulation, cancer therapy.