

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ И СПЕКТРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ АГЛИКОНОВ ФЛАВОНОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НАРИНГЕНИНА И АПИГЕНИНА В РАМКАХ ТЕОРИИ TDDFT**В.Г. Артюхов, М.А. Борщевская, А.А. Козинец, Е.А. Гончарова, В.В. Громак, И.А. Колтаков***Воронежский государственный университет*

Поступила в редакцию 21.10.2024 г.

Аннотация. Исследование эффектов биологического действия флавоноидов растительного происхождения стало особенно востребованным в последние десятилетия. Благодаря их широкому распространению в природе и простоте экстрагирования и очистки эти биоактивные соединения имеют большой потенциал применения в медицине в качестве высокоэффективных и доступных лекарственных препаратов. Проводимые исследования показали, апигенин может индуцировать развитие апоптоза в опухолевых клетках, блокировать их рост и метастазирование, регулировать степень повреждения клеток, вызванных активными кислородными метаболитами и модулировать иммунный ответ, регулируя активность иммунокомпетентных клеток. При этом, предшественник апигенина – нарингенин обладает более слабо выраженными терапевтическими эффектами. В связи с этим большой практический интерес представляет поиск стабильных конформационных состояний этих двух флавонов для последующей оценки причин изменения их биологических эффектов.

Исследования были проведены методами компьютерной химии. Компьютерные модели флавонов были построены в молекулярном редактора Maestro Schrodinger. Оптимизацию пространственной структуры конформационный поиск и расчет электронных спектров поглощения проводили в рамках теории TDDFT в программном пакете Jaguar.

Показано наличие у апигенина 4, в то время как у нарингенина – 10 устойчивых конформации молекул. При этом у последнего 4 варианта пространственной организации имели нелинейный вид. Анализ полученных результатов показал, что искажения в форме молекулы, возникающие между бензопирановым кольцом и гидроксифенильным радикалом, вносят существенный вклад формирования максимумов в электронных спектрах поглощения и, потенциально могут отражаться на способности исследуемых молекул оказывать терапевтическое воздействие на клетки организма человека.

Ключевые слова: апигенин, нарингенин, электронные спектры поглощения, конформационный поиск, теория TDDFT

В последние несколько десятилетий внимание исследователей направлено на изучение свойств флавоноидов, которые имеют большой потенциал применения в медицине в качестве высокоэффективных и доступных лекарственных препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний. Благодаря широкому распространению в природе - эти биоактивные соединения можно встретить в десятках и сотнях тысяч растений, что полностью устраняет проблемы поиска их источников, а также методов их выделения и очистки.

© Артюхов В.Г., Борщевская М.А., Козинец А.А., Гончарова Е.А., Громак В.В., Колтаков И.А., 2025

Среди всех флавоноидов, отдельное внимание заслуживают апигенин (5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он, CAS 520-36-5, Рис. 1а) и его предшественник – нарингенин - (2,3-дигидро-5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он, CAS 480-41-1, Рис. 1б), которые содержится в более чем 2500 видах растений, таких как большинство цитрусовых (сем. *Rutaceae*) [1; 2], томаты (*Solanum lycopersicum*) [3; 4], петрушка (*Petroselinum crispum*), сельдерей (*Apium graveolens*) [5], а также в таких лекарственных растениях, как ромашка аптечная (*Matricaria recutita*) и пижма девичья (*Tanacetum parthenium*).

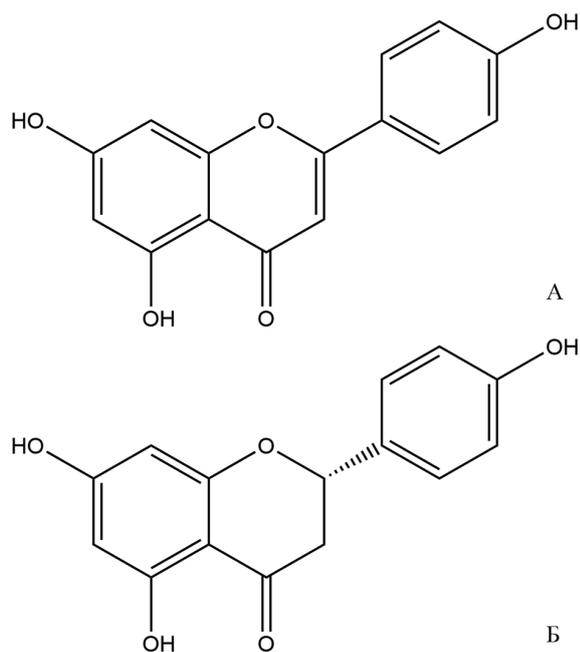


Рис. 1. Структурные формулы апигенина (а) и нарингенина (б)

Исторически апигенин столетиями использовался в традиционной медицине для лечения различных заболеваний. Однако, проведенные исследования показали, что этот флавоноид является многофункциональным биоактивным соединением с широким спектром биологических свойств. Апигенин демонстрирует антипролиферативные эффекты на различные типы раковых клеток, включая рак молочной железы, рак простаты и рак толстой кишки. Исследования показывают, что он может индуцировать апоптоз (программируемую клеточную смерть) в раковых клетках и блокировать их рост и метастазирование [6; 7], регулировать степень повреждения клеток, вызванных активными кислородными метаболитами [8; 9]; может снижать уровень нейровоспаления и предотвращать развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [10]; оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, снижая артериальное давление, улучшая эндотелиальную функцию и уменьшая воспаление в сосудистой стенке, что может способствовать профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [11; 12]. Апигенин способен модулировать иммунный ответ, регулируя активность иммунных клеток и снижая чрезмерные воспалительные реакции.

Эти свойства делают его потенциально полезным в иммунотерапии и лечении аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и

системная красная волчанка. При этом, большинство противовоспалительных эффектов апигенина связывают с его способностью ингибировать воспалительные пути, ассоциированные с участием ядерного фактора NF-κB [13; 14] и циклооксигеназы COX-2 [15; 16]. Кроме этого, имея аналогичную эстрадиолу структуру, апигенин показал биологическую активность конкурируя за связывание с эстрогеновыми рецепторами ERα и ERβ [17].

В отличие от апигенина, терапевтические эффекты нарингенина ограничены его плохой биодоступностью. Он способен ослаблять процессы ПОЛ и защищать от окислительного повреждения геномную ДНК [18]. Его противовоспалительное действие обусловлено ограничением инфильтрации иммунокомпетентных клеток в ткани за счет подавления экспрессии маркера TNF-α и рецепторов к TGF-β [19; 20]. Были получены данные, свидетельствующие о влиянии нарингенина на способность к обучению и память, которые связаны с участием TNF-α в когнитивных нарушениях у стареющих мышей [21].

Вместе с тем, эффекты действия нарингенина намного менее выражены, чем у апигенина. Это делает значимым изучение роли конформационных перестроек в молекуле нарингенина при окислении до апигенина, которые могут оказывать существенное влияние на характер проявления его биологической активности.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования служили компьютерные модели молекул апигенина и нарингенина, созданные во встроеном молекулярном редакторе программного пакета Maestro Schrodinger. Для релаксации полученных структур была проведена молекулярная оптимизация с использованием силового поля OPLS4, после чего в программном пакете Jaguar были рассчитаны устойчивые конформационные состояния и электронные спектры молекул в рамках теории TDDFT.

TDDFT (Теория функционала плотности, зависящая от времени) — это квантово-механическая теория, используемая в физике и химии для изучения свойств и динамики многокомпонентных систем в присутствии зависящих от времени потенциалов, таких как электрические или магнитные поля. Формальной основой теории TDDFT является теорема Рунге — Гросса [22], которая является, фактически, зависящим от времени аналогом теоремы Хоэнберга — Кона.

Теорема Рунге – Гросса показывает, что для заданной начальной волновой функции существует уникальное соответствие между зависящим от времени внешним потенциалом системы и электронной плотностью. Такой подход позволяет рассматривать однокомпонентную систему в присутствии зависящего от времени скалярного поля, для которого гамильтониан принимает форму

$$\hat{H}(t) = \hat{T} + \hat{V}_{\text{ext}}(t) + \hat{W} \quad (1)$$

где \hat{T} – оператор кинетической энергии, \hat{W} – электрон-электронное взаимодействие, а $\hat{V}_{\text{ext}}(t)$ – внешний потенциал, который вместе с количеством электронов определяет состояние системы. Номинально внешний потенциал включает, в том числе, и взаимодействие электронов с ядрами системы. При нетривиальной зависимости от времени присутствует дополнительный, явно зависящий от времени потенциал, который может возникать из-за зависящего от времени электрического или магнитного поля. Волновая функция любого тела развивается в соответствии с уравнением Шрёдингера, зависящим от времени при одном начальном условии.

Теорема Рунге — Гросса изначально была выведена для электронов, движущихся в скалярном внешнем поле. При наличии такого поля, обозначаемого v , и количества электронов N , которые вместе определяют гамильтониан Hv , а также начального условия для волновой функции $\Psi(t = t_0) = \Psi_0$, ее эволюция определяется уравнением Шрёдингера.

$$\hat{H}_v(t)|\Psi(t)\rangle = i \frac{\partial}{\partial t} |\Psi(t)\rangle \quad (2)$$

В любой момент времени N -электронная волновая функция, которая зависит от $3N$ пространственных и N спиновых координат, определяет электронную плотность путём интегрирования как:

$$\rho(\mathbf{r}, t) = N \sum_{s_1} \dots \sum_{s_N} \int d\mathbf{r}_2 \dots \int d\mathbf{r}_N |\Psi(\mathbf{r}, s_1, \mathbf{r}_2, s_2, \dots, \mathbf{r}_N, s_N, t)|^2 \quad (3)$$

Два внешних потенциала, которые отличаются только зависящей от времени и не зависящей от

пространства аддитивной функцией - $c(t)$, приводят к волновым функциям, отличающимся только фазовым множителем $\exp(-i\alpha(t))$, где $c(t) = d\alpha(t)/dt$, а, следовательно, к одной и той же электронной плотности. Это обеспечивает преобразование внешнего потенциала в электронную плотность:

$$v(\mathbf{r}, t) + c(t) \rightarrow e^{-i\alpha(t)} |\Psi(t)\rangle \rightarrow \rho(\mathbf{r}, t). \quad (4)$$

Теорема Рунге - Гросса показывает, что это отображение является обратимым по модулю $c(t)$, то есть, плотность является функционалом внешнего потенциала и начальной волновой функции в пространстве потенциалов, отличающихся не более чем на $c(t)$:

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \rho[v, \Psi_0](\mathbf{r}, t) \leftrightarrow v(\mathbf{r}, t) = v[\rho, \Psi_0](\mathbf{r}, t) \quad (5)$$

Таким образом, теория TDDFT позволяет изучать такие характеристики молекул, как энергия возбуждения, частотно-зависимые свойства отклика, электронные спектры поглощения и спектры кругового дихроизма, чем мы и воспользовались в настоящей работе.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования, нами были построены компьютерные модели молекул нарингенина и апингенина. Для проведения дальнейшей работы, структуры были оптимизированы и отрелаксированы встроенным модулем Minimize группы Biologics программного пакета Maestro Schrodinger в силовом поле OPLS4 с неявным заданием наличия полярного растворителя в окружающей молекулы среде.

Затем нами был проведен анализ поверхности флавонов для выявления сочетания гидрофильных/гидрофобных зон, оказывающих значимое влияние на их биодоступность и реакционную способность, с использованием блока алгоритмов Structure Analysis. Результаты представлены в Табл. 1 и на Рис. 2.

Для более детального анализа нами были исследованы особенности структуры молекул в рамках

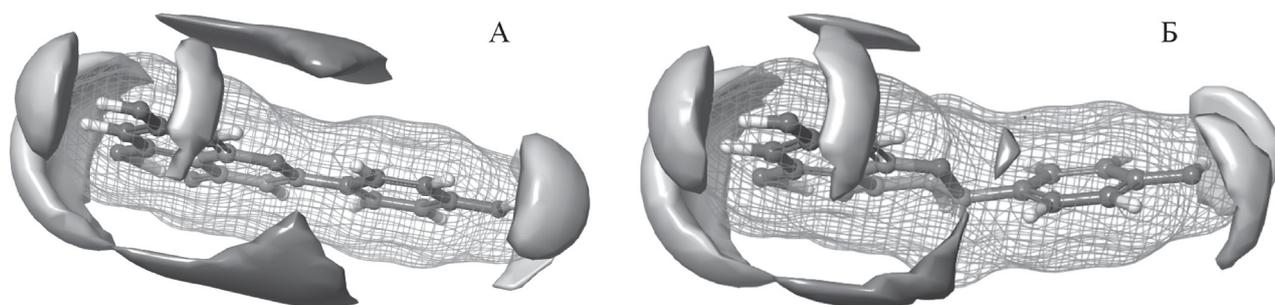


Рис. 2. Распределение гидрофобных и гидрофильных зон поверхности молекулы апингенина (А) и нарингенина (Б)

Таблица 1

Площадь поверхности молекул апигенина и нарингенина

	Площадь поверхности молекулы, Å ²	Площадь гидрофильной области поверхности, Å ²	Площадь гидрофобной области поверхности, Å ²
Апигенин	242,546	117,771	84,785
Нарингенин	247,154	119,195	26,279

теории TDDFT, которое выполнили с использованием программного пакета Jaguar. Его использование имеет существенное преимущество перед другими алгоритмами исследований, поскольку позволяет находить не только значения энергий потенциальных электронных переходов, но и наличие устойчивых конформационных состояний молекул.

Анализ полученных результатов показал, что в молекула имеет 4 устойчивых конформационных состояния, однако их пространственная структура имеет искажения, в результате которых группы бензопирановое кольцо и гидроксифенильный радикал не способны располагаться в одной плоскости и образуют двугранный угол φ между атомами O14-C13-C19-C20 (Рис. 3).

При этом значения величины этого двугранного угла были соответственно равны 17,25°, 17,75°, 18,20° и -18,66°. Основные максимумы поглощения этих конформационных состояний представлены в таблице 2. Из полученных данных следует, что молекулы апигенина являются оптически актив-

ными в диапазоне длин волн от 190 до 340 нм, а поглощение света бензопирановым кольцом и гидроксифенильным радикалом зависит от их взаимного расположения. При этом, увеличение величины двугранного угла φ (O14-C13-C19-C20) более 18° по модулю, приводит к батохромному сдвигу большинства максимумов электронных спектров поглощения, тем самым снижая величину энергетического барьера электронных переходов.

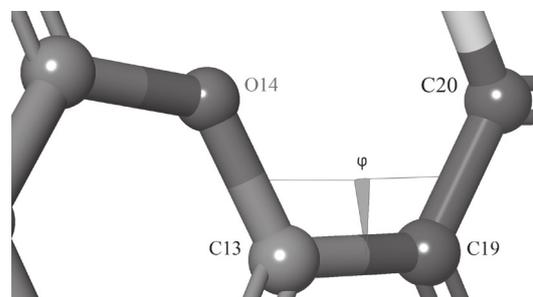


Рис. 3. Двугранный угол φ в молекуле апигенина, образованный атомами O14-C13-C19-C20

Таблица 2

Характеристики основных полос электронных спектров поглощения различных конформационных состояний апигенина

Двугранный угол / Максимум поглощения	17,25°		17,75°		18,20°		-18,66°	
	Длина волны, нм	Сила осциллятора						
1	194,3	0,025	194,7↑	0,020	194,6↑	0,067	194,9↑	0,064
2	198,0	0,261	197,8↓	0,279	198,0	0,222	197,8↓	0,225
3	200,2	0,032	200,0↓	0,007	200,9↑	0,013	200,7↑	0,012
4	200,8	0,003	200,5↓	0,004	201,1↑	0,039	200,9↑	0,010
5	204,1	0,127	204,3↑	0,117	205,1↑	0,100	205,3↑	0,094
6	209,0	0,099	208,8↓	0,106	208,3↓	0,107	208,2↓	0,116
7	213,3	0,002	213,2↓	0,002	215,0↑	0,002	214,9↑	0,002
8	219,3	0,082	219,5↑	0,096	219,0↓	0,098	219,2↓	0,115
9	220,4	0,010	220,5↑	0,005	220,2↓	0,011	220,2↓	0,005
10	227,4	0,019	227,5↑	0,015	230,2↑	0,004	230,2↑	0,003
11	232,1	0,053	232,5↑	0,045	232,4↑	0,086	232,6↑	0,069
12	234,5	0,022	234,3↓	0,016	235,1↑	0,006	235,1↑	0,003
13	236,6	0,019	236,7↑	0,015	237,5↑	0,009	237,7↑	0,008
14	246,2	0,023	246,2	0,021	247,2↑	0,013	247,1↑	0,012
15	253,7	0,092	254,2↑	0,097	255,1↑	0,079	255,5↑	0,085
16	263,9	0,003	263,9	0,002	263,7↓	0,004	263,7↓	0,002
17	277,5	0,417	277,7↑	0,428	276,6↓	0,436	276,8↓	0,445
18	293,6	0,375	293,5↓	0,369	296,8↑	0,373	296,7↑	0,368
19	312,3	0,004	311,9↓	0,004	313,4↑	0,004	313,1↑	0,005
20	339,0	0,112	339,4↑	0,111	338,3	0,089	338,4↓	0,088

Обозначения: ↑ – батохромный сдвиг полосы поглощения, ↓ - гипсохромный сдвиг полосы поглощения

Анализ наличия устойчивых конформационных состояний нарингенина позволил выявить 2 вида взаимной ориентации его функциональных групп (рис. 4). Было установлено, что у нелинейных конформационных состояний нарингенина отсутствуют полосы поглощения 263,9 и 277,5, которые были обнаружены у апигенина, а величина двугранного угла φ (O14-C13-C19-C20) варьировала от 49,5° до 55,55°.

Анализ результатов расчётов электронных спектров поглощения первой группы конформационных состояний молекул представлен в таблице 3. Было выявлено, что поворот гидроксифенильной группировки не приводит к появлению дополнительных полос поглощения.

Для линейных конформационных состояний нарингенина двугранный угол φ (O14-C13-C19-C20) принимал как положительные (от 69,73° до 129,52°),

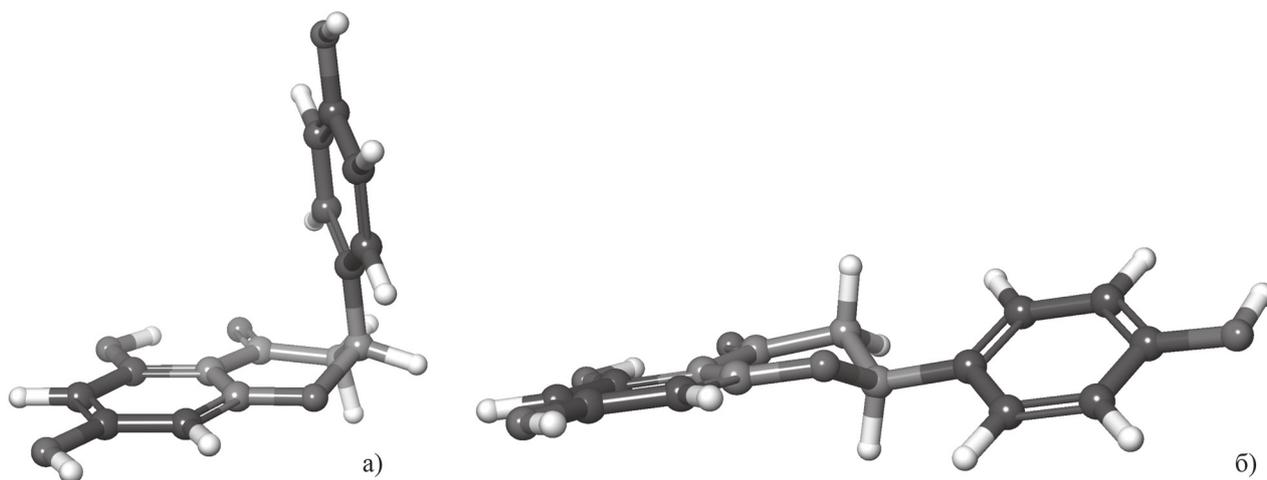


Рис. 4. Варианты устойчивых конформационных состояний нарингенина нелинейного (а) и линейного (б) вида

Таблица 3

Характеристики основных полос электронных спектров поглощения нелинейных конформационных состояний Нарингенина

Двугранный угол Максимум поглощения	-126,96°		-127,76°		-130,86°		-131,97°	
	Длина волны, нм	Сила осциллятора						
1	186,4	0,074	186,2↓	0,005	185,6↓	0,002	185,9↓	0,002
2	186,8	0,126	186,8	0,185	187,2↑	0,170	187,1↑	0,174
3	188,9	0,046	189,0↑	0,036	189,2↑	0,017	189,4↓	0,019
4	189,3	0,001	189,5↑	0,003	189,8↑	0,002	190,0↑	0,001
5	191,8	0,001	191,5↓	0,011	191,0↓	0,010	191,3↓	0,011
6	194,1	0,043	194,1	0,047	194,4↑	0,043	194,4↑	0,048
7	203,8	0,178	203,6↓	0,178	203,4↓	0,174	203,4↓	0,177
8	210,0	0,038	209,7↓	0,033	209,5↓	0,025	209,5↓	0,026
9	213,1	0,028	213,1	0,036	212,8↓	0,036	212,9↓	0,037
10	216,1	0,025	215,8↓	0,019	215,3↓	0,015	215,3↓	0,013
11	217,4	0,008	217,5↑	0,009	218,1↑	0,009	218,0↑	0,008
12	220,5	0,002	220,4	0,003	220,6↑	0,004	220,6↑	0,004
13	223,5	0,013	223,6	0,012	223,1↓	0,012	223,4↓	0,013
14	228,2	0,001	227,6↓	0	227,9↓	0,001	227,5↓	0,001
15	237,7	0,029	237,6↓	0,030	237,5↓	0,030	237,5↓	0,030
16	251,8	0,184	252,0↑	0,191	252,5	0,184	252,5↑	0,189
17	264,0	0,121	264,0	0,111	264,3↑	0,118	264,2↑	0,111
18	288,7	0,006	288,7	0,006	288,4↓	0,006	288,8↑	0,007
19	308,6	0,016	308,9↑	0,017	309,7↑	0,021	309,2↑	0,020
20	319,5	0,052	319,6↑	0,052	320,1↑	0,046	319,7↑	0,049

Обозначения: ↑ – bathochromный сдвиг полосы поглощения, ↓ – hypsochromный сдвиг полосы поглощения

так и отрицательные (от $-51,51^\circ$ до $-109,55^\circ$) значения. Результаты расчетов их электронных спектров поглощения представлены в таблице 4

ВЫВОДЫ

Таким образом, мы установили, что апигенин и нарингенин, являясь биологически активными молекулами, имеют довольно существенные отличия как в плане энергетически устойчивых конформационных состояний, так и электронных спектров поглощения. Смещение гидроксифенильной группы и ее поворот относительно остальной молекулы отражается на появлении характеристических него полос в электронных спектрах поглощения. Это проявляется, в первую очередь, в исчезновении полосы 280-290 нм, и изменении величины энергетических барьеров электронных переходов в области 240 – 280 нм.

При этом, значительное увеличение диапазона угла поворота гидроксифенильной группы в устойчивых конформационных состояниях нарингенина и ее смещение относительно бензопиранонового кольца может приводить к нарушению механизмов транспорта этой молекулы через биологические мембраны, что существенным образом ослабляет проявление его биологической активности, по сравнению с апигенином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the citrus flavanone naringenin / T.-W. Chung, S. Li, C.-C. Lin, S.-W. Tsai // *Tzu Chi Medical Journal*. – 2019. – Vol. 31. – № 2. – P. 81-85.
2. Fuhr U. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man / U. Fuhr, K. Klittich, A. H. Staib // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 1993. – Vol. 35. – № 4. – P. 431-436.
3. Naringenin from Cooked Tomato Paste Is Bioavailable in Men / R. Bugianesi, G. Catasta, P. Spigno [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2002. – Vol. 132. – № 11. – P. 3349-3352.
4. Anti-allergic activity of naringenin chalcone from a tomato skin extract / T. Yamamoto, M. Yoshimura, F. Yamaguchi [et al.] // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2004. – Vol. 68. – № 8. – P. 1706-1711.
5. Flavonoidy: biohimiya, biofizika, medicina / YU. S. Tarahovskij, YU. A. Kim, B. S. Abdrasilov, E. N. Muzafarov. – Pushchino : Sunchrobook, 2013. – 310 s.
6. Jang J. Y. Role of Induced Programmed Cell Death in the Chemopreventive Potential of Apigenin / J. Y. Jang, B. Sung, N. D. Kim // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 7. – P. 3757.
7. Shukla S. Apigenin: A Promising Molecule for Cancer Prevention / S. Shukla, S. Gupta // *Pharmaceutical Research*. – 2010. – Vol. 27. – № 6. – P. 962-978.
8. Reactive oxygen species: Key players in the anticancer effects of apigenin? / O. R. Oyenihi, A. B. Oyenihi, T. D. Alabi [et al.] // *Journal of Food Biochemistry*. – 2022. – Vol. 46. – № 2. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.14060> (date accessed: 01.10.2024).
9. Metformin-induced ROS upregulation as amplified by apigenin causes profound anticancer activity while sparing normal cells / M. S. Warkad, C.-H. Kim, B.-G. Kang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 14002.
10. Commitment of human pluripotent stem cells to a neural lineage is induced by the pro-estrogenic flavonoid apigenin / C. S. Souza, B. S. Paulsen, S. Devalle [et al.] // *Advances in Regenerative Biology*. – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. 29244.
11. The Functionality of Apigenin as a Novel Cardioprotective Nutraceutical with Emphasize on Regulating Cardiac Micro RNAs: / V. Shahabi Rabeti, M. Esmati, H. Bodagh [и др.] // *Galen Medical Journal*. – 2022. – T. 11. – С. e2535.
12. Pharmacological and Molecular Insight on the Cardioprotective Role of Apigenin / S. D. Thomas, N. K. Jha, S. K. Jha [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 385.
13. Kim A. Apigenin reduces the Toll-like receptor-4-dependent activation of NF- κ B by suppressing the Akt, mTOR, JNK, and p38-MAPK / A. Kim, C. S. Lee // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2018. – Vol. 391. – № 3. – P. 271-283.
14. Apigenin inhibits NF- κ B and Snail signaling, EMT and metastasis in human hepatocellular carcinoma / Y. Qin, D. Zhao, H. Zhou [et al.] // *Oncotarget*. – 2106. – Vol. 7. – № 27. – P. 41421-41431.
15. Apigenin inhibits COX-2, PGE2, and EP1 and also initiates terminal differentiation in the epidermis of tumor bearing mice / A. J. Kiraly, E. Soliman, A. Jenkins, R. T. Van Dross // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. – 2016. – Vol. 104. – P. 44-53.
16. Anti-inflammatory mechanisms of apigenin: inhibition of cyclooxygenase-2 expression, adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial

Характеристики основных полос электронных спектров поглощения линейных конформационных состояний Нарингенина

Двугранный угол Максимум поглощения	69,73°		128,47°		129,52°		-51,51°		-51,68°		-109,08°		-109,36°		-109,55°	
	Длина волны, нм	Сила осцил- лятора														
1	184,3	0,245	183,2↓	0,024	183,2↓	0,022	183,4↓	0,021	183,3↓	0,018	184,2↑	0,255	184,2↑	0,247	184,3	0,243
2	186,1	0,009	185,0↓	0,428	185,1↓	0,416	185,1↓	0,472	185,2↓	0,461	186,0↑	0,004	185,7↑	0,005	186,0	0,013
3	186,7	0,189	186,5↓	0,169	186,5↓	0,175	186,4↓	0,142	186,5↓	0,127	186,7	0,185	186,5↓	0,220	186,5	0,210
4	187,5	0,024	187,5	0,004	187,7↑	0,004	187,5↑	0,003	187,8↑	0,004	187,4	0,029	187,6↓	0,016	187,8↑	0,012
5	190,2	0,235	189,8↓	0,149	189,8↓	0,144	189,8↓	0,131	189,8↓	0,161	190,2	0,225	190,2	0,217	190,1↓	0,233
6	190,9	0,004	190,6↓	0,027	190,7↓	0,033	190,7↓	0,039	190,8↓	0,025	190,9	0,007	190,9	0,007	191,0↑	0,002
7	203,9	0,247	202,1↓	0,190	202,2↓	0,191	202,0↓	0,177	202,2↓	0,180	203,9	0,255	204,0↑	0,250	204,1↑	0,241
8	210,1	0,072	205,4↓	0,085	205,7↓	0,073	205,1↓	0,088	205,3↓	0,075	209,7↓	0,052	209,5↓	0,043	209,9↓	0,050
9	210,2	0,002	210,7↑	0,041	210,8↑	0,060	210,6↑	0,045	210,8↑	0,061	210,2	0,016	210,4↑	0,025	210,4↑	0,027
10	211,6	0,007	213,1↑	0,024	212,9↑	0,020	213,2↑	0,021	213,1↑	0,019	211,7	0,006	211,7↑	0,007	211,7↓	0,008
11	214,2	0,035	214,9↑	0,007	214,9↑	0,006	215,2↑	0,007	215,2↑	0,009	214,0↓	0,028	214,2	0,026	214,5	0,033
12	220,3	0,003	218,6↓	0,010	218,6↓	0,014	218,1↓	0,010	218,0↓	0,015	220,4↑	0,003	220,5↑	0,003	220,3	0,002
13	223 0	0,016	220,9↓	0,004	220,7↓	0,003	220,9↓	0,004	220,7↓	0,003	223,1↑	0,016	222,7↓	0,016	222,6↓	0,017
14	226,5	0,004	225,7↓	0,006	225,5↓	0,008	225,9↓	0,006	225,6↑	0,008	226,6↑	0,004	227,3↑	0,004	227,1↑	0,003
15	236,8	0,025	236,8	0,023	236,9↑	0,023	236,9↑	0,024	236,9↑	0,024	236,9↑	0,025	236,9↑	0,026	236,9↑	0,025
16	250,1	0,110	252,9↑	0,067	252,9↑	0,076	252,7↑	0,087	252,7↑	0,088	250,1	0,106	250,0↓	0,100	249,9↓	0,104
17	254,3	0,205	254,9↑	0,270	254,8↑	0,258	255,1↑	0,251	255,1↑	0,246	254,4	0,211	254,5↑	0,217	254,3	0,212
18	286,7	0,000	282,6↓	0,003	282,6↓	0,003	282,5↓	0,002	282,7↓	0,002	286,6↓	0,000	286,6↓	0,000	286,7	0,000
19	298,7	0,011	309,3↑	0,078	309,3↑	0,074	309,4↑	0,077	309,3↑	0,075	298,7	0,009	298,7	0,008	298,7	0,010
20	311,8	0,083	315,2↑	0,006	315,4↑	0,007	315,7↑	0,005	315,5↑	0,005	311,8	0,087	312,0↑	0,086	311,8	0,083

Обозначения: ↑ – bathochromный сдвиг полосы поглощения, ↓ – hypsochromный сдвиг полосы поглощения

cells, and expression of cellular adhesion molecules / J.-H. Lee, H. Y. Zhou, S. Y. Cho [et al.] // Archives of Pharmacal Research. – 2007. – Vol. 30. – № 10. – P. 1318-1327.

17. Receptor mediated biological activities of phytoestrogens / H. Seo, H. Seo, S.-H. Lee, Y. Park // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – Vol. 278. – P. 134320.

18. The Protective Effect of Naringenin-Oxime on Cisplatin-Induced Toxicity in Rats / I. Koyuncu, A. Kocyigit, A. Gonel [et al.] // Biochemistry Research International. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-9.

19. Naringin attenuates renal interstitial fibrosis by regulating the TGF- β /Smad signaling pathway and inflammation / R. Wang, G. Wu, T. Dai [и др.]

// Experimental and Therapeutic Medicine. – 2020. – T. 21. – № 1. – С. 66.

20. Anti-inflammatory and anti-arthritis properties of naringenin via attenuation of NF- κ B and activation of the heme oxygenase (HO)-1/related factor 2 pathway / R. Fan, T. Pan, A.-L. Zhu, M.-H. Zhang // Pharmacological Reports. – 2017. – Vol. 69. – № 5. – P. 1021-1029.

21. Anti-aging effects of Ribes meyeri anthocyanins on neural stem cells and aging mice / J. Gao, Y. Wu, D. He [et al.] // Aging. – 2020. – Vol. 12. – № 17. – P. 17738-17753.

22. Runge E. Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems / E. Runge, E. K. U. Gross // Physical Review Letters. – 1984. – Vol. 52. – № 12. – P. 997-1000.

*Воронежский государственный университет
Артюхов Валерий Григорьевич, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой биофизики и биотехнологии*

E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

*Voronezh State University
Artyukhov Valery G., PhD., DSci., Full Professor, Head of the Department of Biophysics and Biotechnology*

E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

Борщевская Маргарита Александровна, студент 4 курса кафедры биофизики и биотехнологии

Borshchevskaya Margarita A., 4th year student, Department of Biophysics and Biotechnology

Козинец Александра Александровна, студент 3 курса кафедры биофизики и биотехнологии

Kozinets Alexandra A., 3rd year student, Department of Biophysics and Biotechnology

Гончарова Елизавета Анатольевна, студент 6 курса кафедры биофизики и биотехнологии

Goncharova Elizaveta A., 6th year student, Department of Biophysics and Biotechnology

Громак Виктор Валерьевич, студент 4 курса кафедры биофизики и биотехнологии

Gromak Viktor V., 4th year student, Department of Biophysics and Biotechnology

Колтаков Игорь Александрович, кандидат биологических наук, доцент кафедры биофизики и биотехнологии

E-mail: koltakov@bio.vsu.ru

Koltakov Igor A., PhD., Associate Professor, Department of Biophysics and Biotechnology

E-mail: koltakov@bio.vsu.ru

THE STUDY OF CONFORMATIONAL STATES AND SPECTRAL PROPERTIES OF FLAVONE AGLYCONS NARINGENIN AND APIGENIN FROM PLANTS WITHIN THE FRAMEWORK OF TIME-DEPENDENT DENSITY FUNCTIONAL THEORY

V.G. Artyukhov, M.A. Borshevskaya, A.A. Kozinets, E.A. Goncharova, V.V. Gromak, I.A. Koltakov

Voronezh State University

Abstract. The study of biological effects of flavonoid compounds from plants has become increasingly popular in recent years due to their abundance in nature, ease of extraction, and potential for medical use as effective and inexpensive drugs. Apigenin is known to induce apoptosis in tumor cells and inhibit

their growth and metastasis. It also regulates the degree of damage caused by reactive oxygen species and modulates the immune response through regulation of immune cells. Naringenin is less effective than apigenin in these processes. Therefore, it is important to investigate the stable conformational structures of these flavones to understand the mechanisms behind their biological activity.

Computer chemistry methods were used in this study. Molecular models of flavonoids were created using the Maestro Schrödinger software. Spatial optimization, conformational searches, and electronic absorption spectrum calculations were performed using the Jaguar program within the TDDFT framework. It was found that apigenin had 4 stable conformers, while naringenin had 10. Four of the naringenin conformers had a non-linear shape. Analysis of these results revealed that distortions between the benzopyranone ring and hydroxyphenyl radical contribute to the formation of peaks in electronic absorption spectra. These distortions may affect the therapeutic potential of these molecules in human cells.

Keywords: apigenin, naringenin, electronic absorption spectra, conformational search, TDDFT theory