

## Přílohy

### Příloha 1. Afinita jednotlivých přírodních sloučenin k enzymu AKR1C1 předpovězená pomocí molekulového modelování

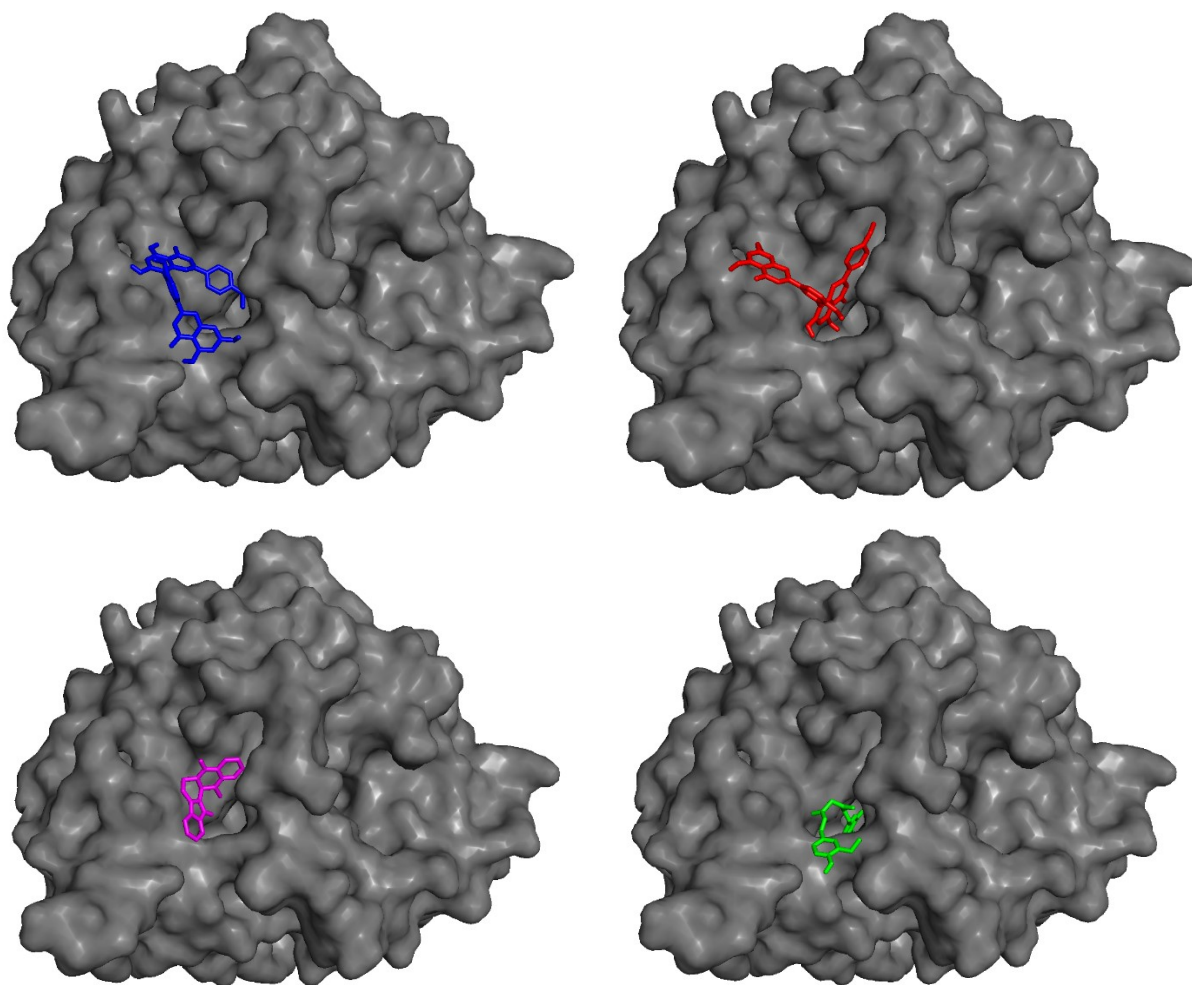
**Tab. 1.** Přírodní látky a jejich afinita k enzymu AKR1C1 (PDB 3C3U) vyjádřená pomocí minimální energie (kcal/mol). Čím nižší je hodnota minimální energie, tím vyšší je předpokládaná afinita sloučeniny k enzymu. Modelování bylo provedeno i pro kyselinu 3,5-dichlorsalicylovou, což je kyselina, která je vázaná v krystalové struktuře AKR1C1.

	Minimální energie (Kcal/mol)		Minimální energie (Kcal/mol)
Isoginkgetin	-9,7	Ikarin	-7,4
Sciadopitysin	-9,2	Obakunon	-7,4
Evodiamin	-9,0	Oxypeucedanin	-7,4
Rutaecarpin	-8,9	Byakangelicin	-7,3
Alisol A 24-acetát	-8,8	Fyscion	-7,3
Salvialonová kyselina B	-8,7	Glycyrrhizin	-7,2
Cosmosiin	-8,7	Salvialonová kyselina A	-7,2
Kurkumin	-8,6	Ginkgolid B	-7,1
Lonicerin	-8,6	Ligustilid	-7,1
Baikalin	-8,4	Momordicin	-7,1
Ginkgetin	-8,4	Perillaldehyd	-7,1
Morusin	-8,4	Thymochinon	-7,1
Homoplantaginin	-8,3	Kyselina pachymová	-7,0
Isoliquiritigenin	-8,3	Arctiin	-6,9
Puerarin	-8,0	Gingerol	-6,9
Swertisin	-8,0	Mulberrin	-6,9
B-Ekdyson	-7,9	Angelicin	-6,8
Kryptotanshinon	-7,9	Wogonin	-6,8
Liquiritigenin	-7,9	Geniposid	-6,7
Albiflorin	-7,8	Ginkgolid C	-6,6
Baikalein	-7,8	Artemisinin	-6,5
Imperatorin	-7,8	Atraktylenolid I	-6,4
Tanshinon IIA	-7,8	Ginkgolid A	-6,4
Spinosin	-7,8	Coixol	-6,4
Friedelin	-7,7	Bilobalid	-6,2
Tanshinon I	-7,7	Zingeron	-6,2
Dihydrotanshinon	-7,6	Atraktylenolid II	-6,1
Chrysofanol	-7,6	Huperzin A	-6,1
Kuwanon G	-7,6	Dehydrokostuslakton	-6,0
<b>Kyselina 3,5-dichlorsalicylová</b>			<b>-6,8</b>

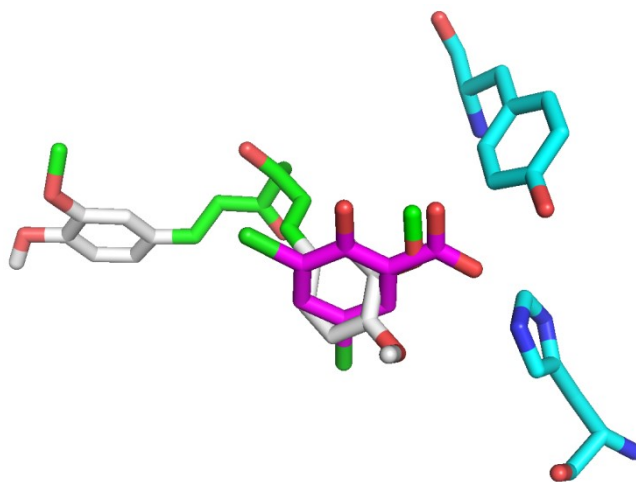
Z výsledků molekulového modelování vyplývá, že nejvyšší afinitu k enzymu AKR1C1 by mohl mít isoginkgetin, sciadopitysin a evodiamin (Tab. 1). Do aktivního místa však nejvíce zasahuje kurkumin (Obr. 1 a 2). AKR1C1 je enzym, jehož exprese je významně zvýšena u nádoru močového měchýře a je spojena i s tvorbou metastáz (Matsumoto *et al.* 2016). U isoginkgetinu i u kurkuminu byla na úrovni buněčných linií prokázána významná

protinádorová aktivita i schopnost inhibovat procesy spojené s angiogenezí. Je tedy otázkou, zda se na účinku těchto přírodních látek nepodílí i enzym AKR1C1. U sloučenin, jejichž minimální energie je srovnatelná nebo menší než minimální energie vypočítaná pro kyselinu 3,5-dichlorsalicylovou, by bylo vhodné otestovat jejich vliv na enzym AKR1C1.

Při molekulovém modelování byly použity programy: ChemBioOffice 2010, MGL Tools 1.5.6 a AutoDock Vina 1.1.2



**Obr. 1.** Vazba isoginkgetinu (modrá), sciadopitysinu (červená), evodiaminu (růžová) a kurkuminu (zelená) k enzymu AKR1C1.



**Obr. 2.** Orientace kurkuminu v aktivním místě AKR1C1. Kurkumin je zobrazen zeleně, kyselina 3,5-dichlorsalicylová růžově, katalytické aminokyseliny Tyr55 a His117 modře.