

Я.О. Прокопеня, А.Ю. Ржеутский
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ И КУМАРИНОВ
И ИХ ГЛИКОЗИДОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ МИШЕНЯМИ,
ОТВЕТСТВЕННЫМИ ЗА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ,
ЭКСТРАКТОВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ И СЕРОЙ

Научные руководители: канд. хим. наук, доц. Ф.Ф. Лахвич,
канд. фарм.наук, доц. О.В. Мушкина
Кафедра организации фармации с курсом повышения квалификации
и переподготовки,
Кафедра общей химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Y.O. Prokopenya, A.Y. Rzhetsky
INTERACTION OF FLAVONOIDS AND COUMARINS AND THEIR
GLYCOSIDES WITH BIOLOGICAL TARGETS RESPONSIBLE FOR
ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF BLACK ALDER AND SULPHUR
EXTRACTS

Tutors: PhD in chemistry, associate professor T.T. Lakhvich,
PhD in pharmacy, associate professor O.V. Mushkina
Department of Organization and Economics of Pharmacy
Department of General Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В рамках исследования проведен молекулярный докинг природных и синтетических лигандов (аспирин, эллаговая кислота, гиперозид, кверцетин) с каталитическим центром циклооксигеназы-1 для выявления перспективных ингибиторов. Использованы методы insilico: подготовка структур в AutoDock Tools, докинг в AutoDockVina и визуализация комплексов в Schrodinger Maestro.

Ключевые слова: аспирин, гиперозид, кверцетин, молекулярный докинг, противовоспалительная активность, циклооксигеназа-1, эллаговая кислота.

Resume. As part of the study, molecular docking of natural and synthetic ligands (aspirin, ellagic acid, hyperoside, quercetin) with a cyclooxygenase-1 (COX-1) catalytic center was performed to identify promising inhibitors. In silico methods were used: preparation of structures in AutoDock Tools, docking in AutoDock Vina, and visualization of complexes in Schrodinger Maestro.

Keywords: anti-inflammatory activity, aspirin, cyclooxygenase-1, ellagic acid, hyperoside, molecular docking, quercetin.

Актуальность. Флавоноиды и кумарины из экстрактов ольхи черной (*Alnusglutinosa*) и серой (*Alnusincana*) представляют интерес как потенциальные противовоспалительные агенты [1]. Изучение их молекулярных взаимодействий с биологическими мишенями позволит выявить перспективные соединения для разработки новых лекарственных средств.

Цель: провести сравнительный анализ аффинности и топологии связывания природных (гиперозид, эллаговая кислота, кверцетин) и синтетического (аспирин)

лиганда с каталитическими центрами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) методами молекулярного докинга.

Задачи:

1. Провести молекулярный докинг соединений с известными мишенями, ответственными за противовоспалительное действие.
2. Определить перспективные соединения для дальнейшего фармакологического изучения и возможного применения в медицине.

Материал и методы. Информация о трехмерной структуре фермента циклооксигеназы-1 (код белка 6Y3C) взята с сайтов и Protein Data Bank [2]. Структурные формулы лигандов построены с помощью молекулярного редактора ChemDraw. Для подготовки лигандов и белков была использована графический интерфейс программы AutoDock Tools. Для проведения докинга использовали AutoDockVina, визуализация полученного комплекса проводилась с помощью ПО ScrodingerMaestro [3].

Результаты и их обсуждение. Нами был проведен докинг следующих комбинаций лиганда и белка: аспирин и ЦОГ-1, эллаговая кислота и ЦОГ-1, гиперозид и ЦОГ-1, кверцетин и ЦОГ-1. Для валидации карманов использовали Рокситромицин

На основании проведенных докингов для ЦОГ-1 были выбраны перспективные положения и конформации лигандов. Энергии связывания имели низкие значения, что является интересным для дальнейшего исследования. Гиперозид продемонстрировал наивысшую аффинность ($E_{св}$ -9.5 ккал/моль). Эллаговая кислота ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль) и аспирин ($E_{св}$ -6.6 ккал/моль) показали умеренные значения, однако для аспирина низкая энергия объясняется его невысокой молекулярной массой (M = 180 г/моль) по сравнению с другими кандидатами. Схема взаимодействия аспирина с активным центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 1.

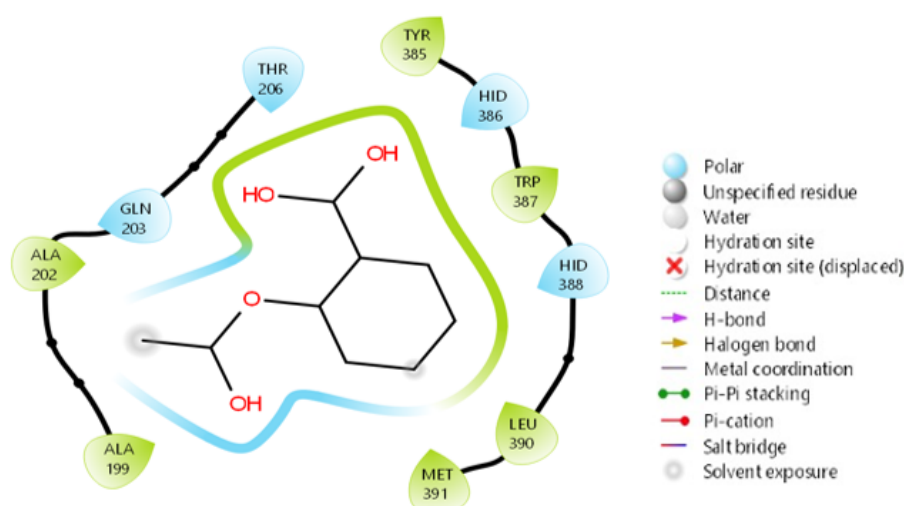


Рис. 1 – Схема взаимодействия аспирина с каталитическим центром ЦОГ-1

Известно, что в ходе метаболизма гиперозид гидролизуется до кверцетина, было принято решение провести докинг кверцетина с выбранной мишенью[4]. Кверцетин демонстрирует высокую аффинность к ЦОГ-1 (E_{cb} -8.6 ккал/моль), уступая гиперозиду (E_{cb} -9.5 ккал/моль) и эллаговой кислоте (E_{cb} -9.0 ккал/моль), но превосходя аспирин (E_{cb} -6.6 ккал/моль).

Из полученных результатов можно сделать вывод: вне зависимости от того в каком виде (гликозид или агликон) малая молекула достигнет биологической мишени, высокая аффинность к рецептору является основанием предполагать, что препараты природных гликозидов кверцетина могут обладать активностью по отношению к ЦОГ.

В ходе молекулярного докинга эллаговой кислоты с ЦОГ-1 было выявлено, что данное соединение обладает высокой аффинностью, достигая энергии связывания -9.0 ккал/моль. Это значение значительно ниже, чем у аспирина, что свидетельствует о более прочном связывании эллаговой кислоты с каталитическим центром фермента. Схема взаимодействия аспирина с каталитическим центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 2.

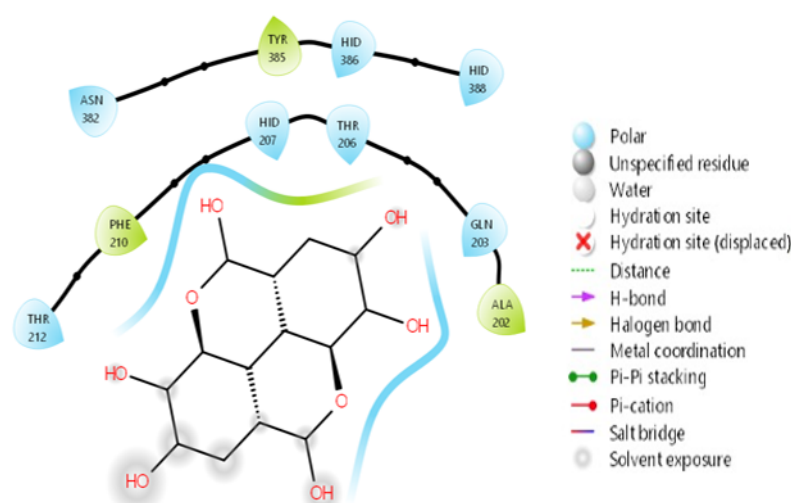


Рис. 2 – Схема взаимодействия эллаговой кислоты с каталитическим центром ЦОГ-1

Основную роль в стабилизации комплекса играют: водородные связи с ASN-382, THR-206 и GLN-203, а также солевые мостики с HIS-386 и HIS-388. Существенное влияние на прочность связывания оказывает π - π стекинг с HIS-207, обусловленный ароматической природой молекулы эллаговой кислоты.

Таким образом, эллаговая кислота демонстрирует высокую аффинность к ЦОГ-1, что делает её перспективным кандидатом для дальнейших исследований. Особенно важным является участие π - π стекинга и солевых мостиков в стабилизации комплекса, что отличает её от аспирина и указывает на иной механизм связывания.

Результаты докинга показали, что гиперозид обладает максимальной аффинностью к ЦОГ-1 среди всех исследуемых соединений (E_{cb} -9,5 ккал/моль).

Значение существенно отличается от энергий связывания с ферментом аспирина и эллаговой кислоты, что указывает на высокую аффинность гиперозида к активному центру фермента. Схема взаимодействия гиперозида с каталитическим центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 3.

Основу взаимодействий составляют многочисленные водородные связи с ASN-382, THR-206, HIS-207, а также гидрофобные контакты с GLN-203, TYR-385, VAL-447. Важную роль также играет π - π стекинг с HIS-207, усиливающий стабилизацию комплекса.

Высокая аффинность гиперозида делает его наиболее перспективным природным ингибитором ЦОГ-1 в сравнении с выше изученными компонентами Ольхи черной и серой. Его способность формировать водородные связи, гидрофобные контакты и π - π стекинг позволяет предположить, что он может обладать значительным противовоспалительным потенциалом.

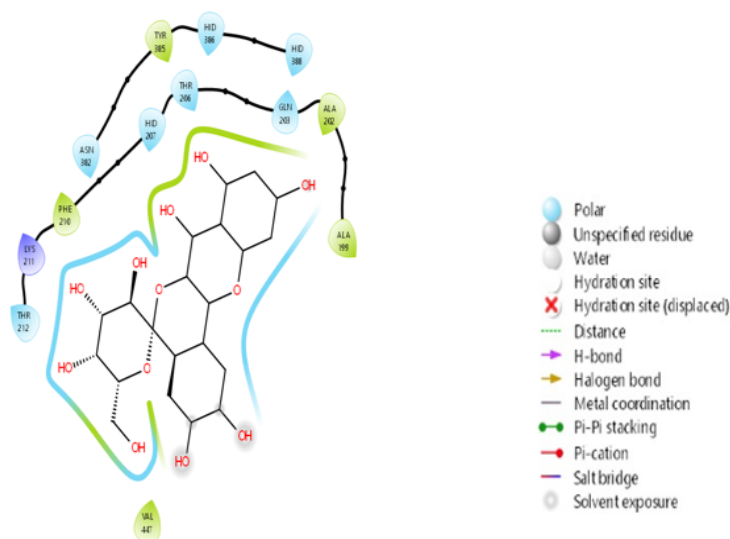


Рис. 3 – Схема взаимодействия гиперозида с каталитическим центром ЦОГ-1

Анализ докинга кверцетина с ЦОГ-1 выявил, что данное соединение также демонстрирует высокую аффинность к ферменту, достигая энергии связывания -8.6 ккал/моль. Это значение лишь незначительно уступает гиперозиду, но превышает показатели аспирина и эллаговой кислоты. Схема взаимодействия кверцетина с каталитическим центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 4.

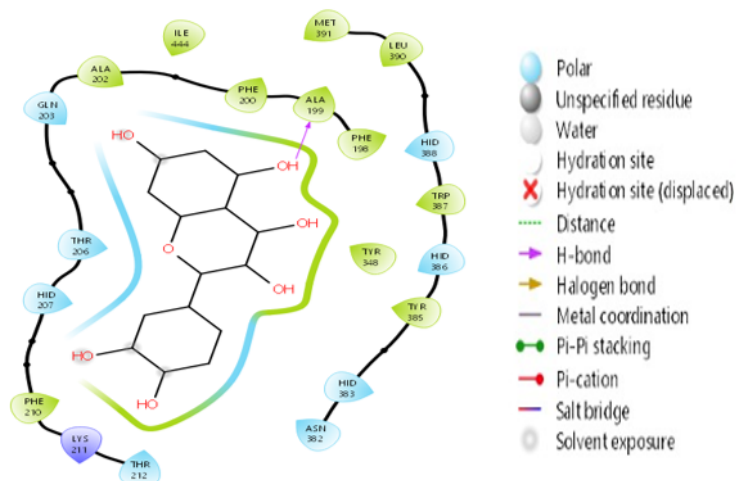


Рис. 4 – Схема взаимодействия аспирина с каталитическим центром ЦОГ-1

Анализ докинга кверцетина с ЦОГ-1 выявил, что данное соединение демонстрирует высокую аффинность к ферменту, достигая энергии связывания -8.6 ккал/моль. Это значение лишь незначительно уступает гиперозиду ($C_{21}H_{20}O_{12}$), но превышает показатели аспирина и эллаговой кислоты. Увеличенная молекулярная масса и наличие дополнительных функциональных групп у гиперозида могут способствовать его более высокой аффинности по сравнению с кверцетином ($C_{15}H_{10}O_7$), что подтверждает закономерность: более крупные молекулы с развитой системой водородных связей могут демонстрировать более прочное связывание с мишенью.

Как и гиперозид, кверцетин формирует водородные связи с THR-206, ASN-382, HIS-388, а также участвует в гидрофобных взаимодействиях с GLN-203 и PHE-210. Дополнительную стабилизацию комплекса обеспечивает π - π стекинг с HIS-207.

Выводы. Анализ связывания лигандов с ЦОГ-1 показал, что гиперозид ($E_{св} - 9.5$ ккал/моль) обладает наибольшей аффинностью к ЦОГ1 среди исследуемых соединений, что обусловлено формированием множественных водородных связей, солевых мостиков и гидрофобных взаимодействий. Эллаговая кислота ($E_{св} - 9.0$ ккал/моль) также продемонстрировала высокую аффинность, находясь в одном пространственном кармане с гиперозидом и взаимодействуя с ключевыми аминокислотными остатками (ASN-382, THR-206, HIS-207). Кверцетин ($E_{св} - 8.6$ ккал/моль), являющийся потенциальным метаболитом гиперозида, показал лишь незначительное снижение связывающей способности, что подтверждает его перспективность в качестве альтернативного соединения. Изученные соединения можно рассматривать как перспективные соединения-ингибиторы ЦОГ-1.

Литература

1. Чиряпкин, А. С. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетин и кемпферола / А. С. Чиряпкин, Д. С. Золотых, Д. И. Поздняков // *JuvenisScientia*. – 2023. – Т. 9, № 2. – С. 5-20.
2. RCSB Protein Data Bank [Электронный ресурс] : база данных трехмерных структур биомолекул / RCSB. – Электрон. дан. – [Б. м.], 1971. – URL: <https://www.rcsb.org> (дата обращения: ...)

10.02.2025).

3. Eberhardt, J. et al. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings / J. Eberhardt и др. // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2021. – Т. 61, № 8. – С. 3891-3898.

4. Day, A. J., Gee, J. M., DuPont, M. S., Johnson, I. T., Williamson, G. Absorption of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside in the rat small intestine: The role of lactase phlorizin hydrolase and the sodium-dependent glucose transporter // Biochemical Pharmacology. – 2003. – Vol. 65, № 7. – P. 1199–1206.