

Я.О. Прокопеня, А.Ю. Ржеутский

ИЗУЧЕНИЕ АФФИННОСТИ КОМПОНЕНТОВ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ И СЕРОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ INSILICO В РАМКАХ РАЦИОНАЛЬНОГО DRUG-ДИЗАЙНА НОВЫХ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ СРЕДСТВ

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. Rzheutsky

INTERACTION OF FLAVONOIDS AND COUMARINS AND THEIR GLYCOSIDES WITH BIOLOGICAL TARGETS RESPONSIBLE FOR ANTI-ULCER ACTION OF BLACK ALDER AND SULPHUR EXTRACTS

Tutors: PhD in Chemistry, assoc. prof. T.T. Lakhvich,

PhD in Pharmacy, assoc. prof. 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 (омепразол, эллаговая кислота, гиперозид, кверцетин) с H^+/K^+ -АТФазой для выявления перспективных ингибиторов. Использованы методы *in silico*: подготовка структур в AutoDock Tools, докинг в AutoDock Vina и визуализация комплексов в Schrodinger Maestro.

Ключевые слова: гиперозид, молекулярный докинг, H^+/K^+ -АТФаза, кверцетин, омепразол, противоязвенная активность, эллаговая кислота,

Resume. As part of the study, molecular docking of natural and synthetic ligands (omeprazole, ellagic acid, hyperoside, quercetin) with a H^+/K^+ ATPase 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-ulcer activity, H^+/K^+ ATPase, hyperoside, molecular docking, ellagic acid, omeprazole, quercetin.

Актуальность. Флавоноиды и кумарины из экстрактов ольхи черной (*Alnus glutinosa*) и серой (*Alnus incana*) представляют интерес как потенциальные противоязвенные агенты [1,2]. 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 (омепразол) лиганда с H^+/K^+ -АТФазой 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 H^+/K^+ -АТФаза (код белка P20648) взята с сайтов UniProt [3]. 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 AutoDock Vina, визуализация полученного комплекса проводилась с помощью ПО Scrodinger Maestro [4].

Результаты и их обсуждение. Был проведен докинг ряд докингов для H^+/K^+ -АТФазы: омепразол и H^+/K^+ -АТФаза, эллаговая кислота и H^+/K^+ -АТФаза, гиперозид и H^+/K^+ -АТФаза, кверцетин и H^+/K^+ -АТФаза. Для валидации карманов использовали Рокситромицин.

В ходе сравнения положений и конформаций омепразола с исследуемыми вещества были выбраны кластеры, которые расположены в схожем кармане, что и эталон. Энергии связывания обладали низкими значениями, что обуславливает их перспективность для дальнейшего исследования.

Омепразол является ингибитором H^+/K^+ -АТФазы, и его молекулярный докинг показал энергию связывания -7.8 ккал/моль, что свидетельствует о меньшей аффинности по сравнению с флавоноидами и полифенолами. Схема взаимодействия омепразола с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рисунке 1.

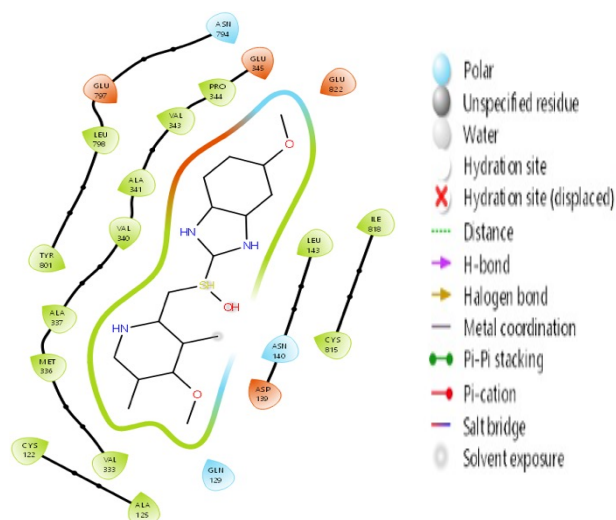


Рис. 1 – Схема взаимодействия омепразола с H^+/K^+ -АТФазой

Анализ взаимодействий показал, что основную роль в стабилизации комплекса играют водородные связи с ASN-140 и GLU-797, а также гидрофобные контакты с TYR-801, ILE-818 и ALA-341. Дополнительное влияние оказывает π -катионное взаимодействие с TYR-801, которое усиливает удержание молекулы в кармане фермента.

Гиперозид продемонстрировал наивысшую аффинность ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль). Схема взаимодействия гиперозида с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рисунке 2.

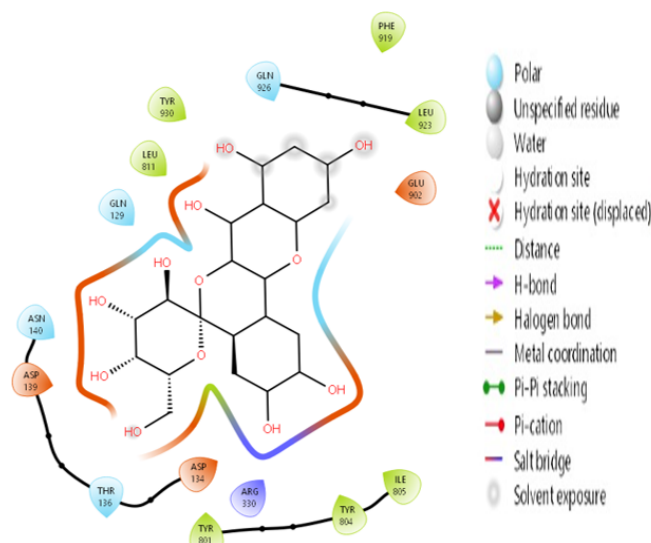


Рис. 2 – Схема взаимодействия гиперозида с H^+/K^+ -АТФазой

Основу взаимодействий гиперозида с H^+/K^+ -АТФазой составляют водородные связи с THR-136, ASP-139, ASN-140, ARG-330 и TYR-804, а также гидрофобные контакты с TYR-804 и ALA-341. Существенную роль также играет солевой мостик с ASP-139, что дополнительно стабилизирует молекулу в кармане фермента. Полученные результаты указывают на высокий потенциал гиперозида как природного ингибитора H^+/K^+ -АТФазы. Его способность формировать многочисленные водородные связи, гидрофобные контакты и солевые мостики делает его перспективным для изучения с целью разработки ЛС или усиления терапии ингибиторами H^+/K^+ -АТФазы.

Эллаговая кислота продемонстрировала энергию связывания -8.7 ккал/моль, что выше, чем у омепразола ($E_{св}$ -7,8 ккал/моль), и свидетельствует о более прочном связывании с H^+/K^+ -АТФазой. Схема взаимодействия эллаговой кислоты с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рисунке 3.

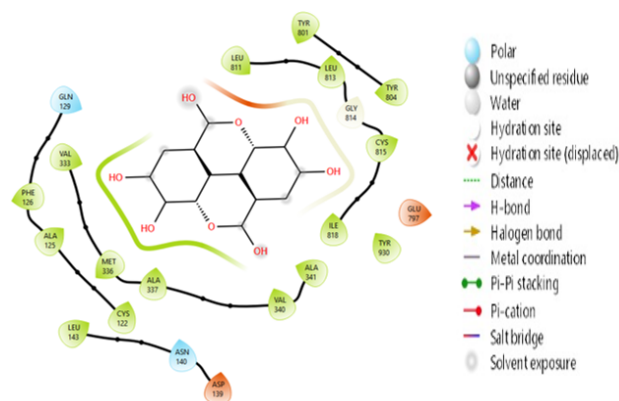


Рис. 3 – Схема взаимодействия эллаговой кислоты с H^+/K^+ -АТФазой

Ключевыми взаимодействиями являются водородные связи с GLN-129, ASP-139, ASN-140, а также гидрофобные контакты с TYR-801 и LEU-813. Важную роль также играет солевой мостик с ASP-139, что дополнительно стабилизирует комплекс.

Высокая аффинность эллаговой кислоты указывает на её перспективность как ингибитора H^+/K^+ -АТФазы. Наличие солевых мостиков и гидрофобных контактов делает её особенно интересным соединением для дальнейших исследований в качестве гастропротекторного средства.

Мы предполагаем, что в ходе метаболизма гиперозид гидролизуется до кверцетина и нами было принято решение провести докинг кверцетина с выбранными мишенями [5]. Кверцетин демонстрирует высокую аффинность к H^+/K^+ -АТФазе ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль), что находится на равне с гиперозидом ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль), выше, чем у эллаговой кислоты ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль) и омепразола ($E_{св}$ -7.8 ккал/моль). Это подтверждает высокую аффинность соединения к ферменту и его потенциал в качестве ингибитора. Схема взаимодействия кверцетина с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рисунке 4.

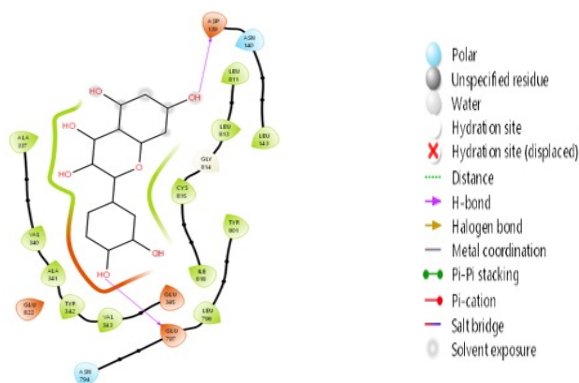


Рис. 4 – Схема взаимодействия кверцетина с H^+/K^+ -АТФазой

Основные взаимодействия включают водородные связи с ASP-139, ALA-341, GLU-797, TYR-801, а также гидрофобные контакты с LEU-143, ALA-341 и TYR-801. Существенное влияние оказывает солевой мостик с ASP-139, что дополнительно стабилизирует комплекс.

Выводы. В ходе молекулярного докинга исследованы взаимодействия ряда биологически активных соединений с H^+/K^+ -АТФазой, что позволило определить потенциальные ингибиторы с высокой аффинностью.

Для H^+/K^+ -АТФазы наиболее высокой аффинностью обладали гиперозид (-9.0 ккал/моль) и кверцетин (-9.0 ккал/моль), демонстрируя сильное связывание с ферментов и схожесть с омепразолом по пространственному расположению в кармане.

Эллаговая кислота (-8.7 ккал/моль) проявила несколько меньшую, но все же значительную аффинность, что делает ее перспективным кандидатом для ингибирования H^+/K^+ -АТФазы. Полученные данные подтверждают

целесообразность дальнейших исследований природных флавоноидов и полифенолов как перспективных ингибиторов H^+/K^+ -АТФазы.

Литература

1. Куркин, В. А. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности / В. А. Куркин, В. В. Поройков, А. В. Куркина, Е. В. Авдеева, О. Е. Правдивцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2.
2. Залыгина, Е. В. Исследование противоязвенной активности густого экстракта незрелых плодов грецкого ореха на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка крыс / Е. В. Залыгина, Е. А. Подплетняя // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 324-328.
3. UniProt[Электронный ресурс] : база данных белковых последовательностей / UniProt Consortium. – Электрон. дан. – [Б. м.], 2002. – Режим доступа: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P20648/entry> (дата обращения: 10.03.2025).
4. 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.
5. 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.