

Ржеутский А.Ю., Прокопня Я.О.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ И КУМАРИНОВ И ИХ ГЛИКОЗИДОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ МИШЕНЯМИ, ОТВЕТСТВЕННЫМИ ЗА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ, ЭКСТРАКТОВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ И СЕРОЙ

Научные руководители: канд. фарм. наук, доц. Мушкина О.В.,

канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф.Ф.

*Кафедра организации фармации с курсом повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

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

Цель: выполнить сравнительный анализ аффинности и топологии взаимодействия природных лигандов (гиперозид, эллаговая кислота, кверцетин) и синтетического лиганда (аспирин) с активным центром циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) с использованием методов молекулярного докинга.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента циклооксигеназы-1 (код белка 6Y3C) взята с сайтов и Protein Data Bank. 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.

Результаты и их обсуждение. Проведён молекулярный докинг гиперозида, эллаговой кислоты, кверцетина и аспирина с активным центром ЦОГ-1. На основании проведенных докингов были выбраны перспективные положения и конформации лигандов. 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. Наиболее выраженную аффинность продемонстрировал гиперозид ($E_{св} - 9,5$ ккал/моль), формируя устойчивый комплекс за счёт множественных водородных связей с ASN-382, THR-206, HIS-207, а также гидрофобных контактов с GLN-203, TYR-385 и VAL-447. Дополнительную стабилизацию обеспечивает π - π взаимодействие с HIS-207. Эллаговая кислота ($E_{св} - 9,0$ ккал/моль) также показывает выраженное связывание. Установлены водородные связи с ASN-382, THR-206 и GLN-203, солевые мостики с HIS-386 и HIS-388, а также π - π взаимодействие с HIS-207, связанный с её ароматической природой. Кверцетин, как возможный метаболит гиперозида, проявил аффинность на уровне $-8,6$ ккал/моль. Его взаимодействие с ферментом схоже: водородные связи с THR-206, ASN-382 и HIS-388, а также гидрофобные контакты с GLN-203 и PHE-210. Стабильность комплекса также поддерживается π - π взаимодействием. Энергии связывания всех трёх природных соединений ниже $-8,5$ ккал/моль, что свидетельствует о благоприятной топологии лигандов в активный центр и способности к прочному связыванию с ЦОГ-1.

Выводы. Анализ связывания лигандов с ЦОГ-1 показал, что гиперозид ($E_{св} - 9,5$ ккал/моль) обладает наибольшей аффинностью к мишени 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 демонстрируют значительный потенциал как ингибиторы ЦОГ-1, что обосновывает целесообразность их дальнейшего изучения для разработки новых препаратов.