

А.Ю. Ржеутский, Я.О. Прокопеня
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. О.В. Мушкина,
канд. хим. наук, доц. Ф.Ф. Лахвич*
*Кафедра организации фармации с курсом повышения квалификации
и переподготовки*
Кафедра общей химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

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

*Tutors: PhD, associate professor O.V. Mushkina,
PhD, associate professor T.T. Lakhvich*
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 активным центром циклооксигеназы-1 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, кверцетин, молекулярный докинг, циклооксигеназа-1.

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: cyclooxygenase-1, hyperoside, molecular docking, quercetin.

Актуальность. Флавоноиды и кумарины из экстрактов ольхи черной (*Alnus glutinosa*) и серой (*Alnus incana*) 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 референтного синтетического (аспирин) лиганда с активными 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.

Материалы 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 AutoDock Vina, визуализация полученного комплекса проводилась с помощью ПО Scrodinger Maestro [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 ($E_{св}$ -7.5 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.

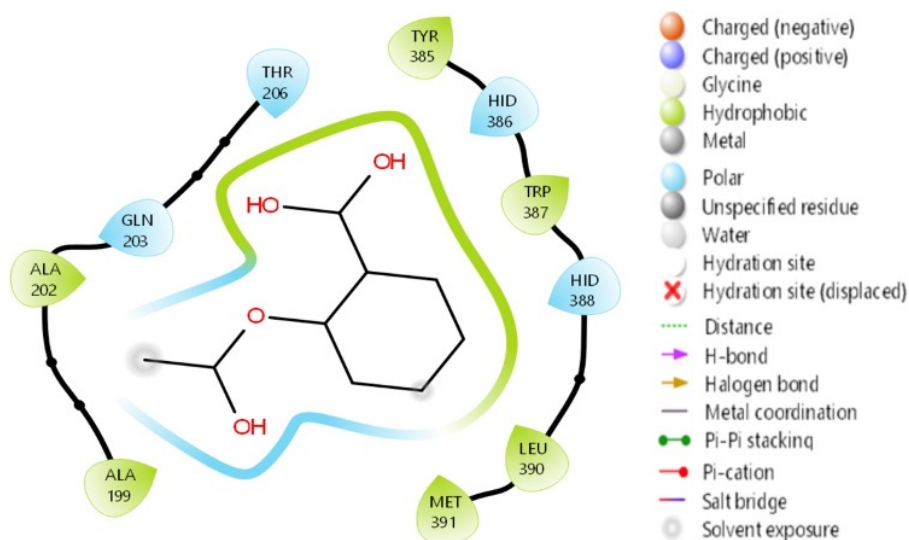


Рис. 1 – Схема взаимодействия аспирина с активным центром ЦОГ-1

В ходе молекулярного докинга эллаговой кислоты с ЦОГ-1 было выявлено, что данное соединение обладает высокой аффинностью, достигая энергии связывания - 7.5 ккал/моль. Это значение значительно ниже, чем у аспирина, что свидетельствует о более прочном связывании эллаговой кислоты с активным центром фермента. Схема взаимодействия аспирина с активным центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 2.

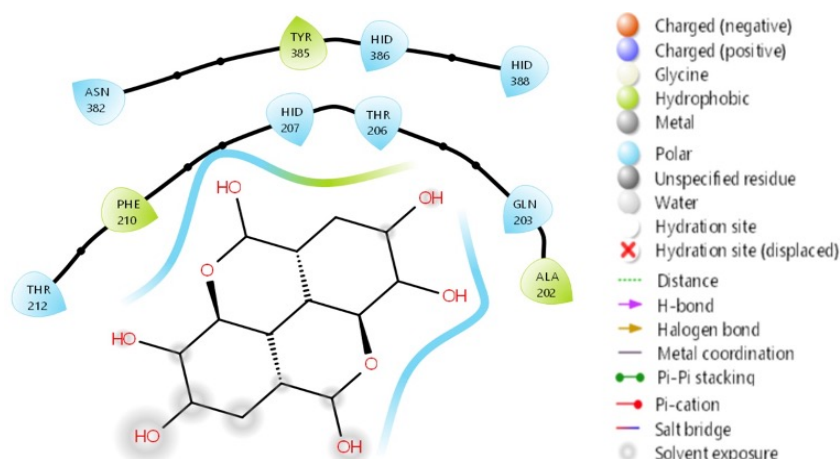


Рис. 2 – Схема взаимодействия эллаговой кислоты с активным центром ЦОГ-1

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 ($E_{\text{св}}$ –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 активным центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 3.

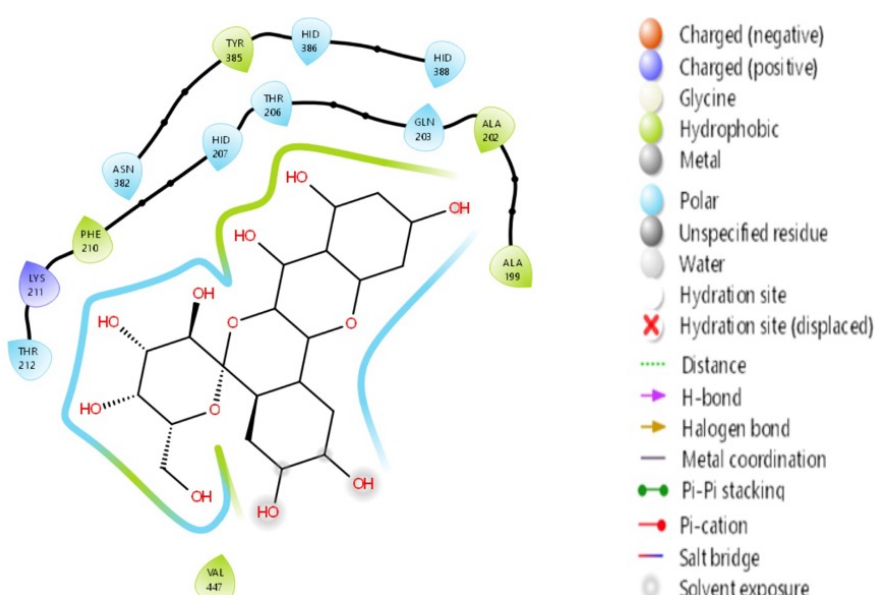


Рис. 3 – Схема взаимодействия гиперозида с активным центром ЦОГ-1

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.

Известно, что в ходе метаболизма гиперозид гидролизуется до кверцетина, было принято решение провести докинг кверцетина с выбранной мишенью [4].

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 активным центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 4.

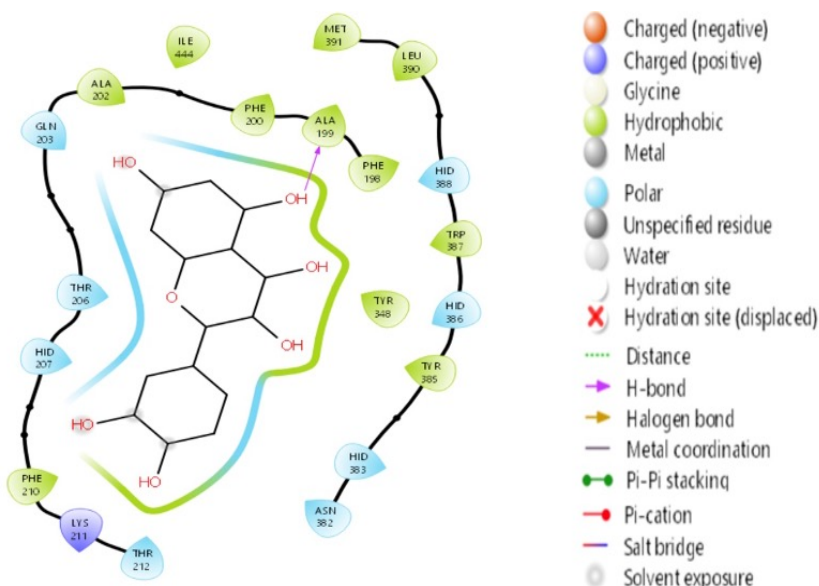


Рис. 4 – Схема взаимодействия кверцетина с активным центром ЦОГ-1

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. 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.

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 ($E_{св}$ -7.5 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. Таким образом, результаты работы могут послужить основой для будущих фармакологических и технологических исследований, направленных на внедрение эффективных и безопасных растительных средств на основе ольхи в медицинскую практику.

Литература

1. Чиряпкин, А. С. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола / А. С. Чиряпкин, Д. С. Золотых, Д. И. Поздняков // *Juvenis Scientia*. – 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. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings / J. Eberhardt et al. // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2021. – Т. 61, № 8. – С. 3891-3898.
4. 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 / A. J. Day et al. // *Biochemical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 65, № 7. – P. 1199–1206.