

О.В. Мушкина, Ф.Ф. Лахвич, А.Ю. Ржеутский, Я.О. Прокопеня
**Изучение аффинности компонентов листьев Ольхи черной и серой
в эксперименте *in silico* в рамках рационального
drug-дизайна новых противовоспалительных средств**

Белорусский государственный медицинский университет

Резюме. В рамках исследования проведен молекулярный докинг природных и синтетических лигандов (аспирин, эллаговая кислота, гиперозид, кверцетин) с катализитическим 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: Молекулярный докинг, циклооксигеназа-1, противовоспалительная активность, гиперозид, эллаговая кислота, аспирин, кверцетин

Цель исследования. Сравнительный анализ аффинности и механизмов взаимодействия природных (гиперозид, эллаговая кислота, кверцетин) и синтетических (аспирин) лигандов с катализитическими центрами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) методами молекулярного докинга.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента циклооксигеназы-1 (код белка 6Y3C) взята с сайтов Uniport и Protein Data Bank [1, 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 исследования и их обсуждения. 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 проверки карманов использовали Рокситромицин

На основании проведенных докингов для ЦОГ-1 были выбраны перспективные положения и конформации лигандов. Энергии связывания достаточно низкие, что является интересным для дальнейшего исследования. Гиперозид продемонстрировал наивысшую аффинность (E_{cb} -9.5 ккал/моль). Эллаговая кислота (E_{cb} -9.0 ккал/моль) и аспирин (E_{cb} -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.

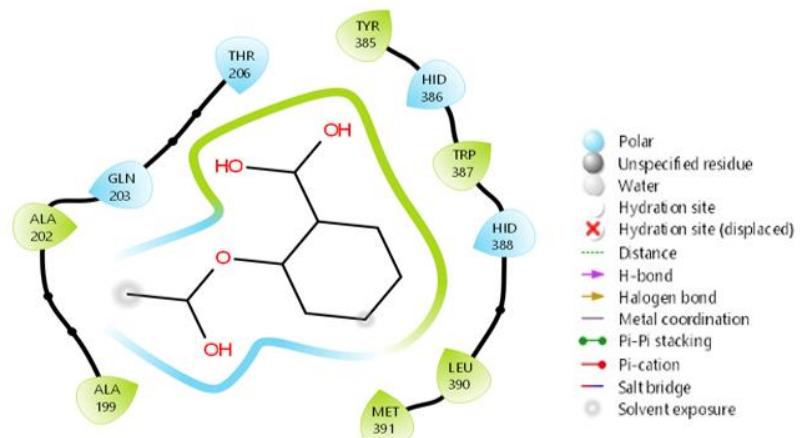


Рис. 1 – Схема взаимодействия аспирина с каталитическим центром ЦОГ-1

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 активность 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.

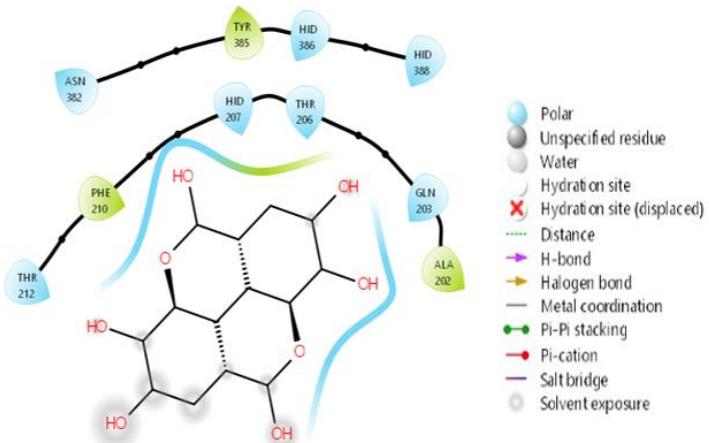


Рис. 2 – Схема взаимодействия эллаговой кислоты с каталитическим центром ЦОГ-1

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. Особенno 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 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.

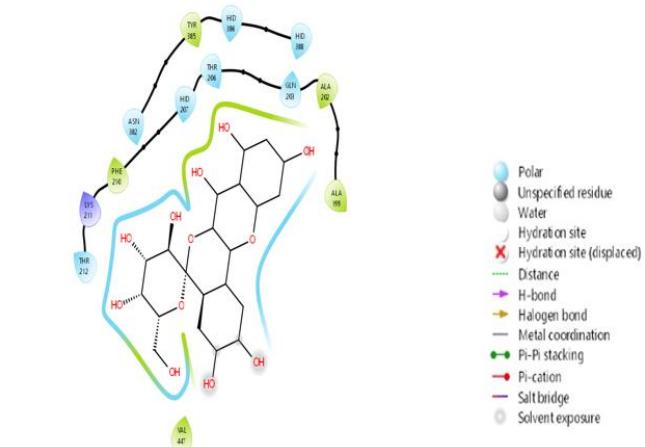


Рис. 3 – Схема взаимодействия гиперозида с катализитическим центром ЦОГ-1

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 катализитическим центром ЦОГ-1 представлена на рисунке 4.

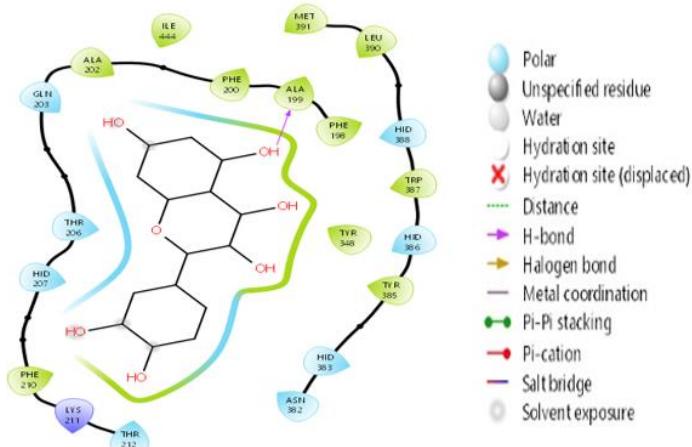


Рис. 4 – Схема взаимодействия аспирина с катализитическим центром ЦОГ-1

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 ($E_{\text{св}}$ -9,5 ккал/моль) обладает наибольшей аффинностью среди исследуемых соединений, что обусловлено формированием множественных водородных связей, солевых мостиков и

гидрофобных взаимодействий. Эллаговая кислота (E_{cb} -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_{cb} -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 / References.

1. 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: 15.02.2025).
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: 15.02.2025).
3. Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
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 [Электронный ресурс] // *Biochemical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 65, № 7. – P. 1199–1206. – DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00039-X. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000629520300039X> (дата обращения: 17.02.2025).

Abstract

O.V. Mushkina, F.F. Lakhvich, A.Y. Rzheutsky, Y.O. Prokopenya

THE STUDY OF THE AFFINITY OF THE COMPONENTS OF BLACK AND GRAY ALDER LEAVES IN AN IN SILICO EXPERIMENT WITHIN THE FRAMEWORK OF THE RATIONAL DRUG DESIGN OF NEW ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Belarusian State Medical University

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

Сведения об авторах: Мушкина О.В. Olga7081@tut.by, Лахвич Ф.Ф., Ржеутский А.Ю., Прокопеня Я.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
научно-практической конференции

МОЛОДЕЖНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
с международным участием
26 марта 2025



г. Воронеж, 2025