

*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 каталитическим 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.

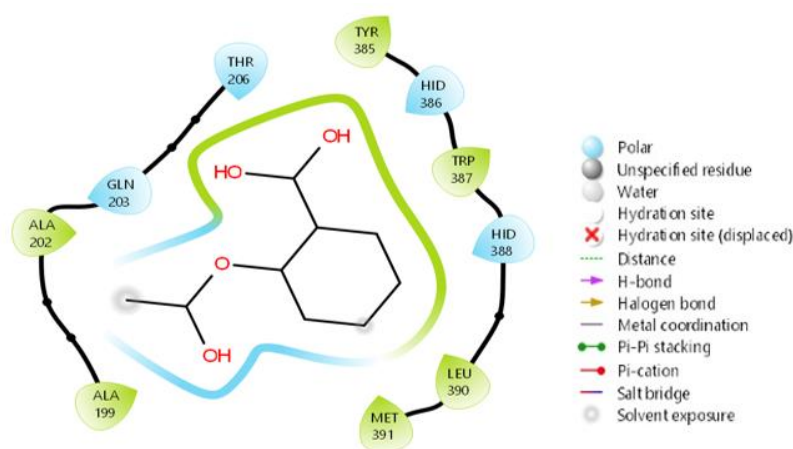
**Ключевые слова:** Молекулярный докинг, циклооксигеназа-1, противовоспалительная активность, гиперозид, эллаговая кислота, аспирин, кверцетин

**Цель исследования.** Сравнительный анализ аффинности и механизмов взаимодействия природных (гиперозид, эллаговая кислота, кверцетин) и синтетических (аспирин) лигандов с каталитическими 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 ( $E_{св}$  -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.

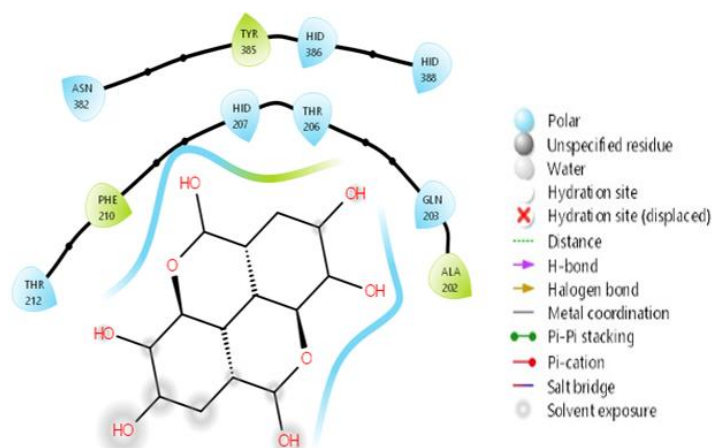


**Рис. 1 – Схема взаимодействия аспирина с каталитическим центром ЦОГ-1**

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 ( $E_{св}$  -8.6 ккал/моль), уступая гиперозиду ( $E_{св}$  -9.5 ккал/моль) и эллаговой кислоте ( $E_{св}$  -9.0 ккал/моль), но превосходя аспирин ( $E_{св}$  -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**

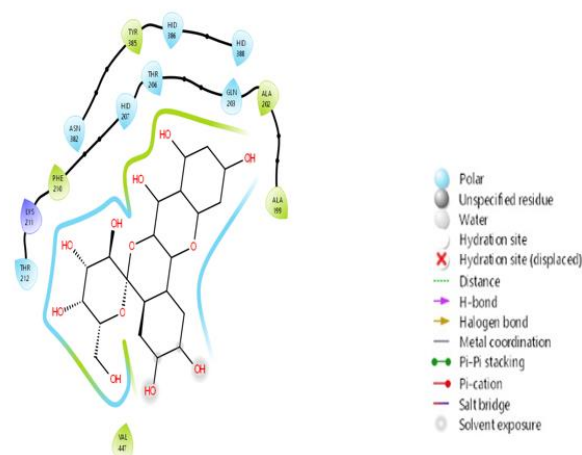
Основную роль в стабилизации комплекса играют: водородные связи с ASN-382, THR-206 и GLN-203, а также солевые мостики с HIS-386 и HIS-388. Существенное влияние на прочность связывания оказывает  $\pi$ - $\pi$  стекинг с HIS-207, обусловленный ароматической природой молекулы эллаговой кислоты.

Таким образом, эллаговая кислота демонстрирует высокую аффинность к ЦОГ-1, что делает её перспективным кандидатом для дальнейших исследований. Особенно важным является участие  $\pi$ - $\pi$  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 (Есв  $-9,5$  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.

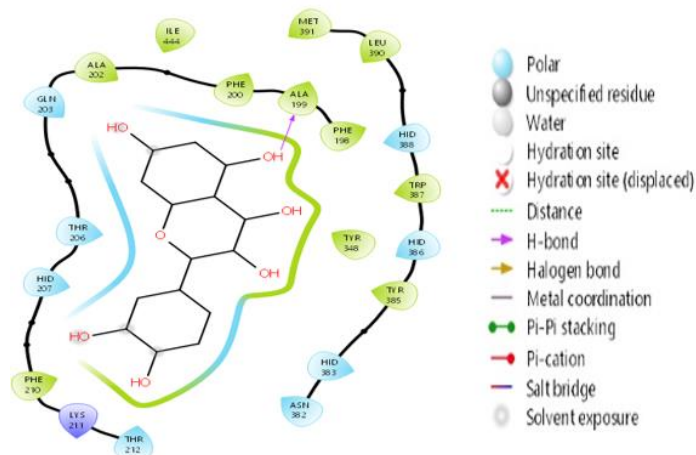
Основу взаимодействий составляют многочисленные водородные связи с ASN-382, THR-206, HIS-207, а также гидрофобные контакты с GLN-203, TYR-385, VAL-447. Важную роль также играет  $\pi$ - $\pi$  стекинг с HIS-207, усиливающий стабилизацию комплекса.

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  $\pi$ - $\pi$  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  $\pi$ - $\pi$  стекинг с HIS-207.

**Выводы.** Анализ связывания лигандов с ЦОГ-1 показал, что гиперозид ( $E_{св}$  -9.5 ккал/моль) обладает наибольшей аффинностью среди исследуемых соединений, что обусловлено формированием множественных водородных связей, солевых мостиков и

гидрофобных взаимодействий. Эллаговая кислота ( $E_{св}$  -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 / 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. Rzhetsky, 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