

Я.О. Прокопеня, А.Ю. Ржеутский

**ИЗУЧЕНИЕ АФФИННОСТИ КОМПОНЕНТОВ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ
И СЕРОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN SILICO 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 общей химии

*Кафедра организации фармации с курсом повышения квалификации
и переподготовки*

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, associate professor T.T. Lakhvich

PhD in pharmacy, associate professor O.V. Mushkina

Department of General Chemistry

Department of Organization and Economics of Pharmacy

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.

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: H^+/K^+ ATPase, hyperoside, molecular docking, 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.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента H^+/K^+ -АТФазы (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.

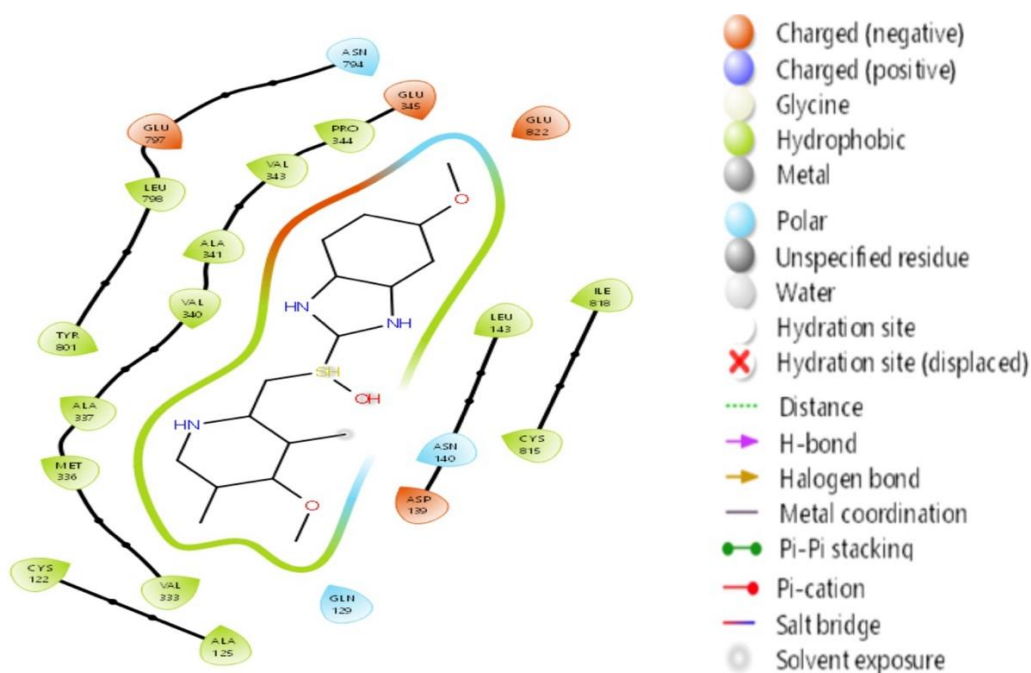


Рис. 1 – Схема взаимодействия омепразола с H^+/K^+ -АТФазой

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

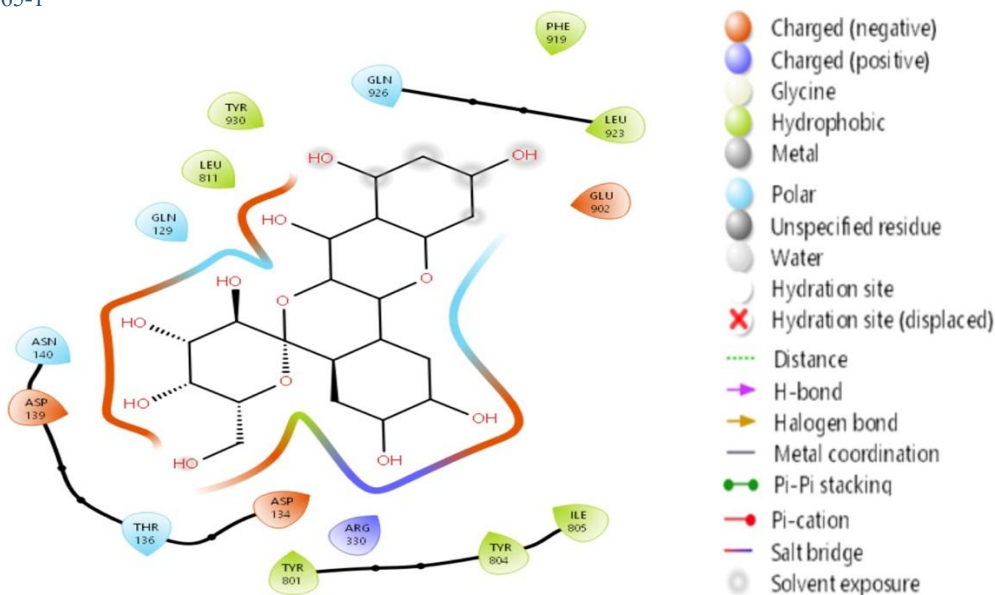


Рис. 2 – Схема взаимодействия гиперозида с H^+/K^+ -АТФазой

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. 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.

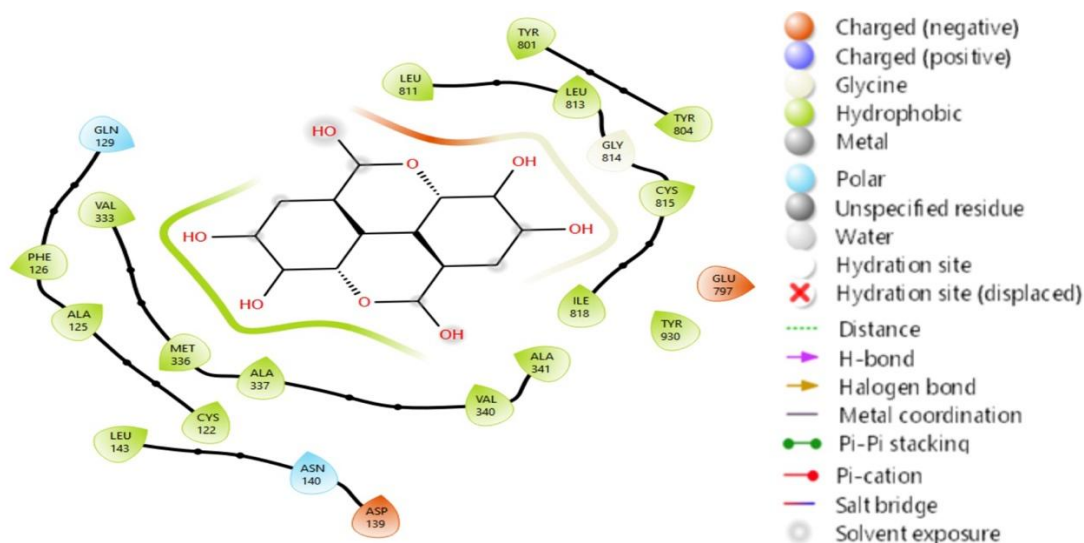


Рис. 3 – Схема взаимодействия эллаговой кислоты с H^+/K^+ -АТФазой

Ключевыми взаимодействиями являются водородные связи с GLN-106, LEU-372, GLY-110, а также гидрофобные контакты с GLU-373 и LEU-372.

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

Известно, что в ходе метаболизма гиперозид гидролизуется до кверцетина, было принято решение провести докинг кверцетина с выбранной мишенью [5]. Кверцетин демонстрирует высокую аффинность к H^+/K^+ -АТФазе (Есв -9.0 ккал/моль), что находится на равне с гиперозидом (Есв -9.0 ккал/моль), выше, чем у эллаговой кислоты (Есв -9.0 ккал/моль) и омепразола (Есв -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.

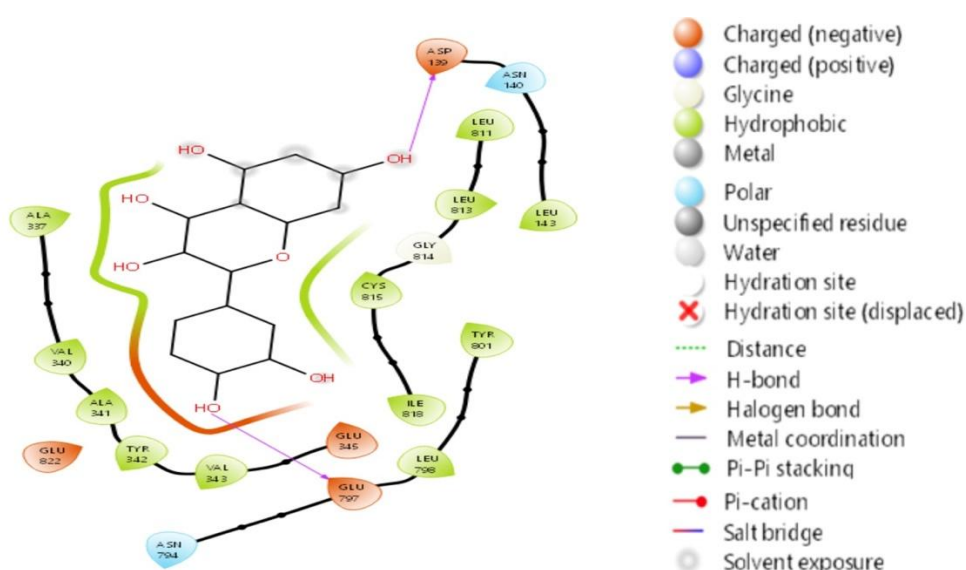


Рис. 4 – Схема взаимодействия кверцетина с H^+/K^+ -АТФазой

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 гиперозидов 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.

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, GLU-797 и ILE-818.

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 ферментами 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. 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. Куркин, В. А. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности / В. А. Куркин, В. В. Поройков, А. В. Куркина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 34
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. Подплетная // 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. – Режим доступа: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P20648/entry>. – Дата доступа: 10.03.2025.
4. Eberhardt, J. 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. – Vol. 61, № 8. – P. 3891–3898. – DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
5. Day, A. J. 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. – DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00039-x.
6. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности / В. А. Куркин, В. В. Поройков, А. В. Куркина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 93