

УДК 577.29+577.19+615.32

ИЗУЧЕНИЕ АФФИННОСТИ *IN SILICO* КОМПОНЕНТОВ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ И СЕРОЙ К ЦЕЛЕВЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ МИШЕНЯМ В РАМКАХ РАЦИОНАЛЬНОГО DRUG-ДИЗАЙНА НОВЫХ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Лахвич Ф.Ф., Мушкина О.В., Прокопеня Я.О.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Проведен молекулярный докинг природных и синтетических соединений с двумя биологическими мишенями: циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1), связанной с воспалительными процессами, и H^+/K^+ -АТФазой, участвующей в развитии язвенной болезни. В качестве лигандов использованы активные компоненты экстрактов ольхи черной и серой (*Alnus glutinosa* and *Alnus incana*) – флавоноиды и кумарины, в частности гиперозид и кверцетин, а также референтные соединения: ацетилсалициловая кислота, диклофенак и омепразол. Эксперимент включал подготовку структур в AutoDock Tools, докинг с помощью AutoDock Vina и анализ взаимодействий в среде Schrodinger Maestro. Результаты показали, что гиперозид и кверцетин обладают высокой аффинностью как к ЦОГ-1, так и к H^+/K^+ -АТФазе, что делает их перспективными кандидатами для создания растительных противовоспалительных и противоязвенных препаратов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших фармакологических и технологических исследований с участием экстрактов ольхи как многофункциональных терапевтических агентов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; гиперозид; диклофенак; кверцетин; молекулярный докинг; омепразол; ЦОГ-1; эллаговая кислота; H^+/K^+ -АТФаза.

Введение. Методы компьютерного моделирования – важный этап рационального планирования эксперимента по изучению взаимодействия биологически активных соединений с молекулярными мишенями. Ряд природных соединений, и в частности, флавоноиды и фенольные кислоты, а также их гликозиды, в настоящее время активно изучаются для разработки новых лекарственных средств (ЛС) и биологических добавок на основе растительного сырья. В данной работе исследуются три природных соединения – кверцетин, гиперозид и эллаговая кислота, выделенные из экстрактов ольхи черной и серой (*Alnus glutinosa* и *Alnus incana*), которые проявляют антиоксидантную, противовоспалительную и антимикробную активность [1–4].

Основное внимание уделено изучению взаимодействия этих соединений с двумя биологическими мишенями, которые могут отвечать за фармакологические эффекты: H^+/K^+ -АТФазой и циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Для сравнения используются референтные соединения – омепразол (ингибитор протонной помпы), ацетилсалициловая кислота (селективный ингибитор ЦОГ-1 в малых дозах) и диклофенак (неселективный ингибитор ЦОГ). Молекулярный докинг позволяет смоделировать особенности связывания исследуемых соединений с активными центрами этих ферментов, сравнить их взаимодействия с референтными ве-

ществами (активными компонентами известных ЛС).

Полученные данные важны для понимания механизмов действия исследуемых природных соединений и их потенциального применения в качестве терапевтических агентов.

Целью работы является проведение с помощью методов молекулярного докинга анализа потенциального сродства выбранных соединений (кверцетин, гиперозид, эллаговая кислота) к известным мишеням (ЦОГ-1, H^+/K^+ -АТФазе), ассоциированным с воспалительными процессами и желудочной секрецией, для оценки их перспективности в качестве объектов дальнейших исследований.

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 и косметологии.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре ферментов H^+/K^+ -АТФазы (код белка P20648) и ЦОГ-1 (код белка 6Y3C) взята с сайтов Uniport (<https://www.uniprot.org>) и Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) [5; 6]. Модели лигандов построены в редакторе ChemDraw. Для подготовки лигандов и белков использован графический интерфейс про-

граммы AutoDock Tools. Для молекулярного докинга использовали AutoDock Vina. Визуализация полученного комплекса, проводилась с помощью ПО Scrodinger Maestro [7; 8].

Результаты исследования и их обсуждение. Был проведен докинг следующих комбинаций лиганда и белка: ацетилсалициловая кислота и ЦОГ-1, диклофенак и ЦОГ-1, эллаговая кислота и ЦОГ-1, гиперозид и ЦОГ-1, кверцетин и ЦОГ-1, омепразол и H^+/K^+ -АТФаза, эллаговая кислота и H^+/K^+ -АТФаза, гиперозид и H^+/K^+ -АТФаза, кверцетин и H^+/K^+ -АТФаза.

На основании докингов для ЦОГ-1 были выбраны перспективные положения и конформации лигандов. Энергии связывания имели низкие абсолютные значения, что представляет интерес для дальнейшего исследования. Гиперозид продемонстрировал наивысшую аффинность ($E_{св} -9.5$ ккал/моль). Эллаговая кислота ($E_{св} -7.5$ ккал/моль) и ацетилсалициловая кислота ($E_{св} -6.6$ ккал/моль) показали умеренные значения, однако для аспирина более низкая аффинность объясняется его невысокой молекулярной массой ($M = 180$ г/моль) по сравнению с другими кандидатами. Схема взаимодействия ацетилсалициловой кислоты с активным центром ЦОГ-1 представлена на рис. 1.

В ходе молекулярного докинга Диклофенака с ЦОГ-1 выявлены конформации с низкими абсолютными значениями энергии связывания, что указывает на высокую аффинность соединения к активному центру фермента. Значение энергии связывания составило -8.20

ккал/моль. Схема взаимодействия диклофенака с активным центром ЦОГ-1 представлена на рис. 2.

В ходе молекулярного докинга эллаговой кислоты с ЦОГ-1 выявлено, что данное соединение обладает высокой аффинностью, достигая энергии связывания -7.5 ккал/моль. Это значение значительно ниже, чем у ацетилсалициловой кислоты, что свидетельствует о более прочном связывании эллаговой кислоты с активным центром фермента. Схема взаимодействия эллаговой кислоты с активным центром ЦОГ-1 представлена на рис. 3.

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 стекнинг с HIS-207, обусловленный ароматической природой молекулы эллаговой кислоты.

Таким образом, эллаговая кислота демонстрирует высокую аффинность к ЦОГ-1, что делает ее перспективным кандидатом для исследований. Особенно важно участие π - π стеккинга и солевых мостиков в стабилизации комплекса, что отличает ее от аспирина и указывает на иной механизм связывания.

Результаты докинга показали, что гиперозид обладает максимальной аффинностью к ЦОГ-1 среди всех исследуемых соединений ($E_{св} -9.5$ ккал/моль). Значение существенно отличается от энергий связывания с ферментом аспирина и эллаговой кислоты, что указы-

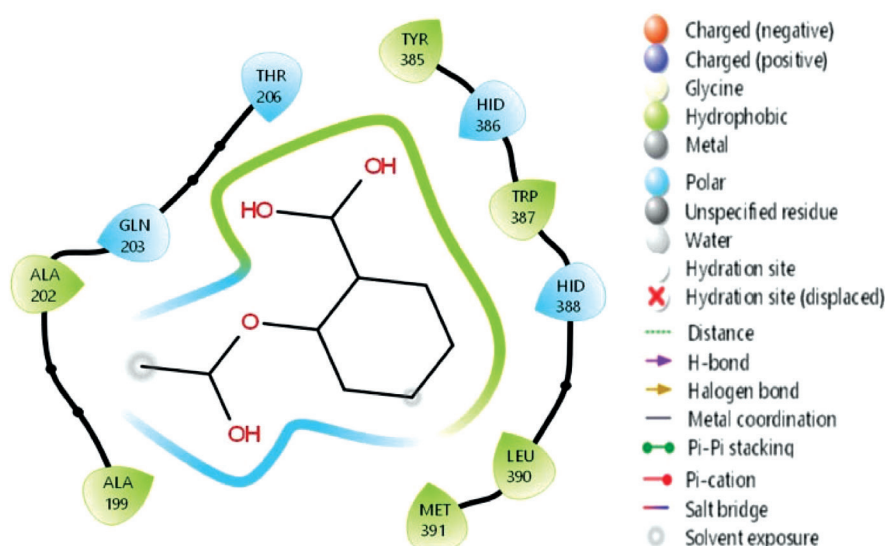


Рис. 1. Схема взаимодействия аспирина с активным центром ЦОГ-1

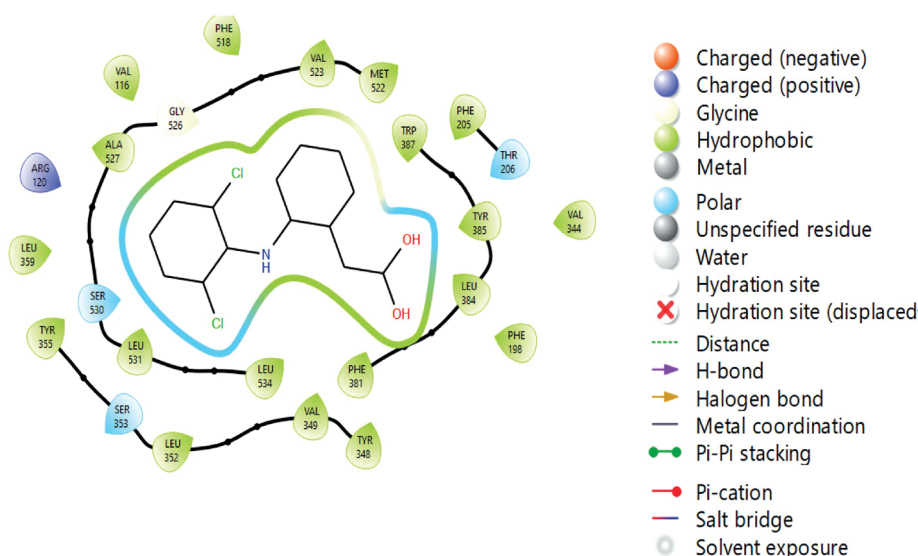


Рис. 2. Схема взаимодействия диклофенака с активным центром ЦОГ-1

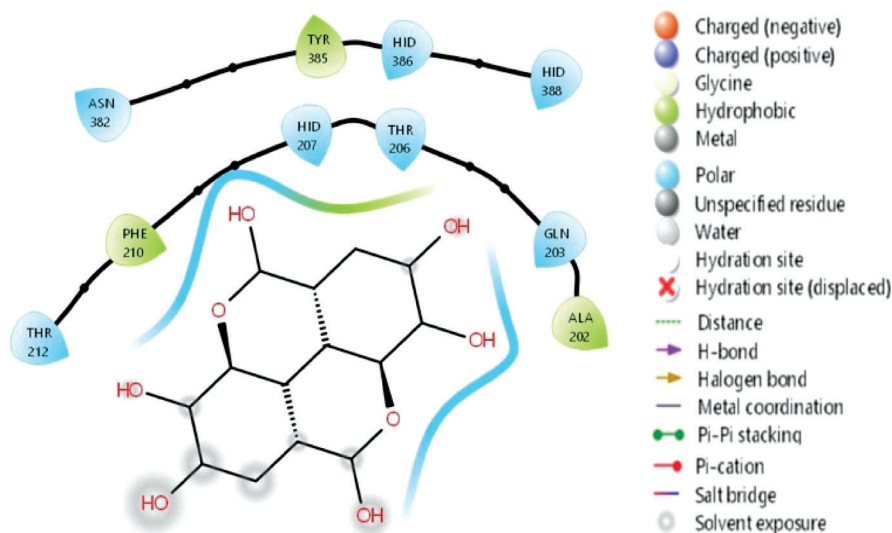


Рис. 3. Схема взаимодействия эллаговой кислоты с активным центром ЦОГ-1

вает на высокую аффинность гиперозида к активному центру фермента. Схема взаимодействия гиперозида с активным центром ЦОГ-1 представлена на рис. 4.

Основной вклад в аффинность вносят водородные связи с ASN-382, THR-206, HIS-207, гидрофобные контакты с GLN-203, TYR-385, VAL-447. Важную роль также играет π - π стекнинг с HIS-207, усиливающий стабилизацию комплекса.

Высокая аффинность гиперозида делает его наиболее перспективным природным ингибитором ЦОГ-1 в сравнении с изученными компонентами Олихи черной и серой. Его способность формировать водородные связи, гидрофобные контакты и π - π стекнинг позволяет предположить, что он может обладать значительным противовоспалительным потенциалом.

С учетом того, что в ходе метаболизма гиперозид гидролизуетсся до кверцетина [9], был проведен докинг кверцетина с 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, но превышает показатели для ацетилсалициловой кислоты и эллаговой кислоты.

Оевидно, что более высокая аффинность гиперозида по сравнению с кверцетином ($C_{15}H_{10}O_7$)

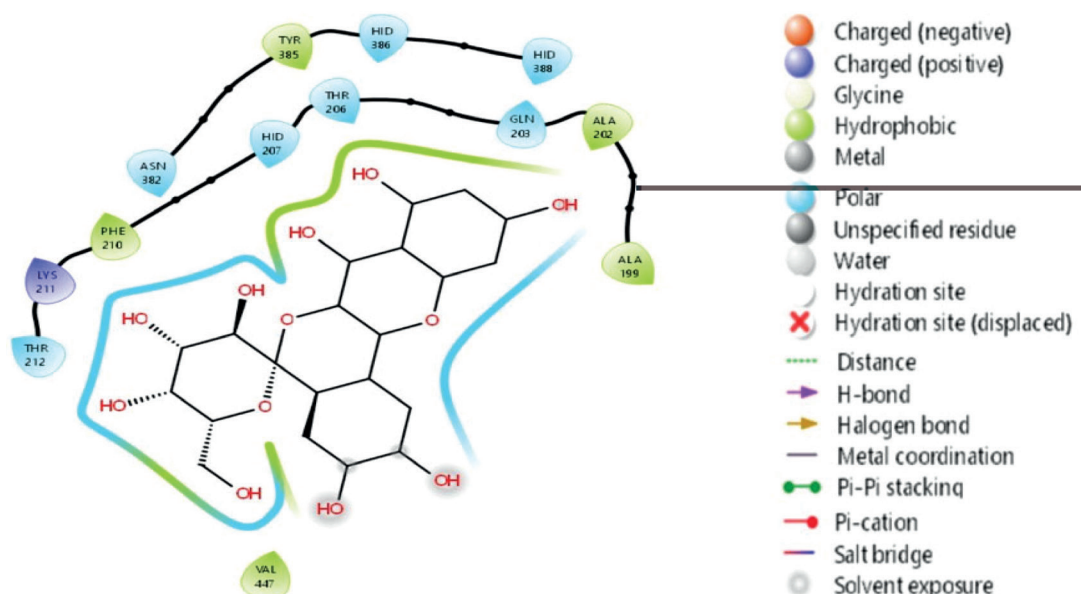


Рис. 4. Схема взаимодействия гиперозида с активным центром ЦОГ-1

обусловлена большей молекулярной массой ($C_{21}H_{20}O_{12}$) и наличием дополнительных функциональных групп. Схема взаимодействия кверцетина с активным центром ЦОГ-1 представлена на рис. 5.

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 биологи-

ческой мишени, высокая аффинность к рецептору является основанием предполагать, что препараты природных гликозидов кверцетина могут обладать активностью по отношению к ЦОГ.

Известно, что ингибитором H^+/K^+ -АТФазы является активный метаболит Омепразола, молекулярный докинг которого с активным центром протеина показал энергию связывания -7.6 ккал/моль. Схема взаимодействия метаболита омепразола с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рис. 6.

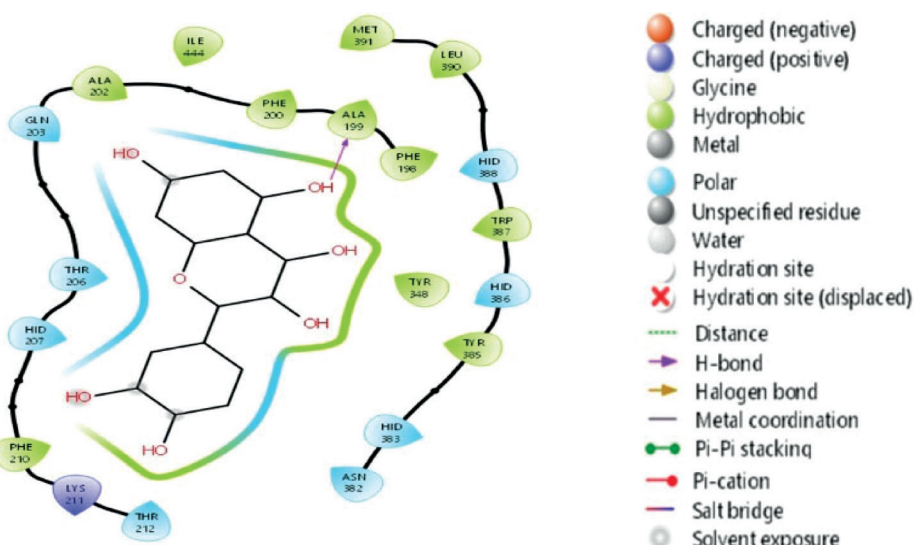


Рис. 5. Схема взаимодействия кверцетина с активным центром ЦОГ-1

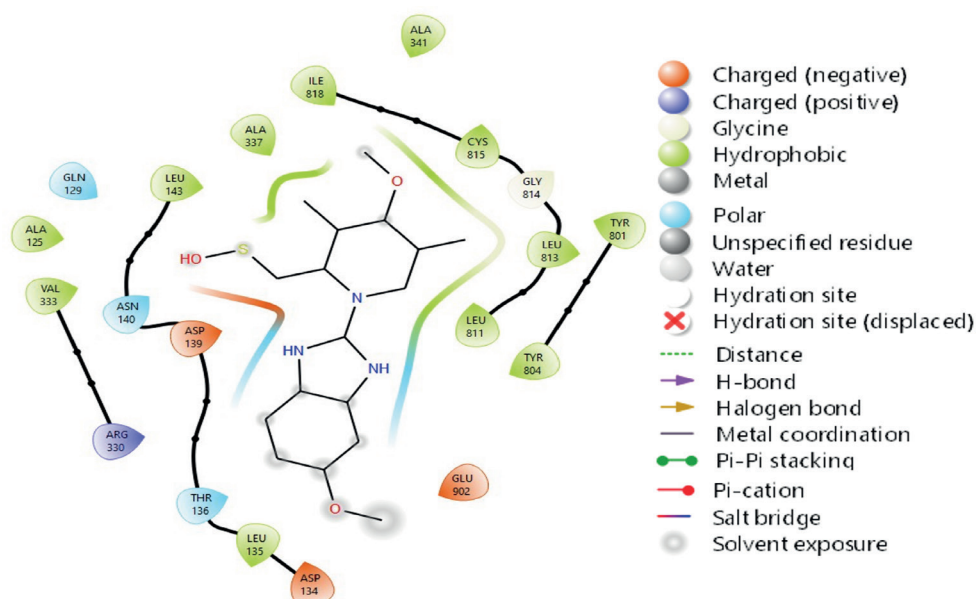


Рис. 6. Схема взаимодействия омепразола с H^+/K^+ -АТФазой

Гиперозид продемонстрировал наивысшую аффинность ($E_{cb} -9.0$ ккал/моль). Схема взаимодействия гиперозида с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рис. 7.

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 и разработки ЛС или вспомогательных средств для усиления терапии ингибиторами H^+/K^+ -АТФазы.

Эллаговая кислота продемонстрировала энергию связывания -8.7 ккал/моль, что выше, чем у омепразола ($E_{cb} -7,8$ ккал/моль), и свидетельствует о более прочном связывании с H^+/K^+ -АТФазой. Схема взаимодействия эллаговой кислоты с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рис. 8.

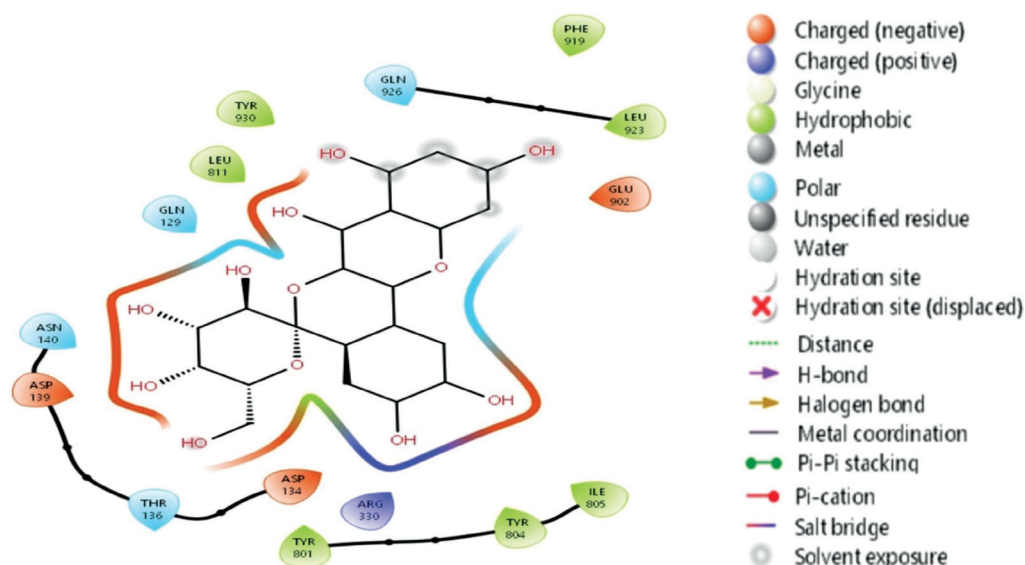


Рис. 7. Схема взаимодействия гиперозида с H^+/K^+ -АТФазой

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 ее перспективность как ингибитора H^+/K^+ -АТФазы. Наличие гидрофобных контактов делает ее особенно интересным соединением для дальнейших исследований в качестве гастропротекторного средства.

С учетом того, что в ходе метаболизма гиперозид гидролизуется до кверцетина [9], был проведен докинг кверцетина с активным центром H^+/K^+ -АТФазы. Квер-

цетин демонстрирует высокую аффинность к H^+/K^+ -АТФазе ($E_{cb} -9.0$ ккал/моль), одинаковую с гиперозидом ($E_{cb} -9.0$ ккал/моль), и выше, чем у эллаговой кислоты ($E_{cb} -9.0$ ккал/моль) и омепразола ($E_{cb} -7.6$ ккал/моль). Это подтверждает высокую аффинность соединения к ферменту и его потенциал в качестве ингибитора. Схема взаимодействия кверцетина с H^+/K^+ -АТФазой представлена на рис. 9.

Это значение лишь незначительно уступает гиперозиду ($C_{21}H_{20}O_{12}$), но превышает показатели для ацетилсалициловой и эллаговой кислот. Очевидно, более высокая аффинность гиперо-

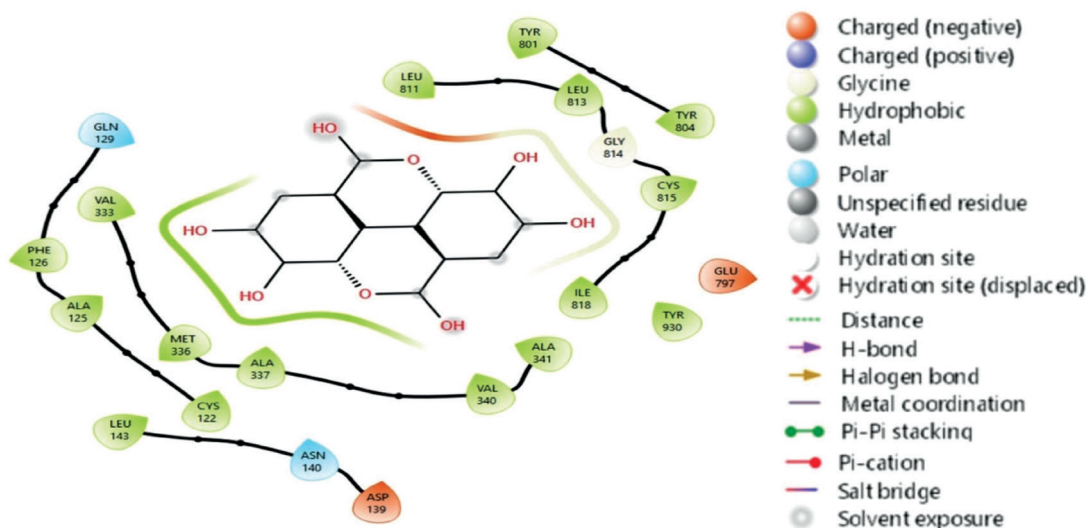


Рис. 8. Схема взаимодействия эллаговой кислоты с H^+/K^+ -АТФазой

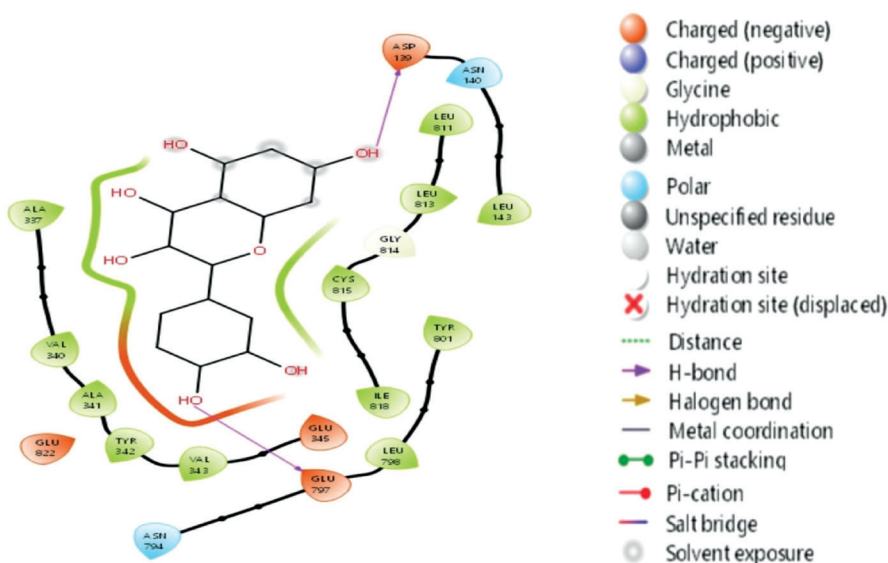


Рис. 9. Схема взаимодействия кверцетина с H^+/K^+ -АТФазой

зида по сравнению с кверцетином ($C_{15}H_{10}O_7$) обусловлена большей молекулярной массой ($C_{21}H_{20}O_{12}$) и наличием дополнительных функциональных групп.

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: Компьютерное моделирование выявило высокий потенциал исследуемых природных соединений как ингибиторов ключевых ферментов воспалительного процесса и желудочной секреции. Наибольшую аффинность к ЦОГ-1 продемонстрировал гиперозид (-9.5 ккал/моль), формирующий стабильные взаимодействия с активным центром фермента. Примечательно, что его потенциальный метаболит кверцетин (-8.6 ккал/моль) сохраняет значительную связывающую способность, в то время как эллаговая кислота (-7.5 ккал/моль) занимает сходное пространственное положение в активном сайте. Для сравнения: эталонный препарат диклофенак показал энергию

связывания -8.20 ккал/моль, что подтверждает достоверность результатов.

В отношении H^+/K^+ -АТФазы наиболее сильное связывание наблюдалось для гиперозида и кверцетина (-9.0 ккал/моль), которые по характеру взаимодействий и пространственной локализации сопоставимы с омепразолом. Эллаговая кислота (-8.7 ккал/моль) также проявила выраженную аффинность к ферменту.

Полученные данные позволяют рассматривать изученные природные соединения как перспективные многоцелевые агенты, сочетающие противовоспалительный и гастропротекторный потенциал. Особый интерес представляет выявленная способность этих веществ эффективно связываться с разными молекулярными мишенями, что открывает новые возможности для разработки комплексных фитопрепаратов на основе экстрактов ольхи. Дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo* помогут уточнить механизмы действия и подтвердить потенциальную терапевтическую эффективность изученных соединений.

Список цитируемых источников

1. Chemical characteristics of ethanol and water extracts of black alder (*Alnus glutinosa* L.) acorns and their antibacterial, anti-fungal and antitumor properties / A. Nawirska-Olszańska [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, No. 9.
2. Landete, J.M. Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: A review about source, metabolism, functions and health / J. M. Landete // *Food Research International*. – 2011. – Vol. 44, Issue 5. – P. 1150–1160.
3. 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.
4. 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.
5. RCSB Protein Data Bank: [сайт]. – [San Diego], 2002 – 2025. – URL: <https://www.rcsb.org> (дата обращения: 04.07.2025).
6. UniProt: [сайт]. – [Geneva], 2002 – 2025. – URL: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P20648/entry> (дата обращения: 04.07.2025).
7. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings / J. Eberhardt [et al.] // *J of Chemical Information and Modeling*. – 2021.
8. Trott, O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading / O. Trott, A.J. Olson // *J of Computational Chemistry*. – 2010. – Vol. 31. – P. 455–461.
9. 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.

STUDY OF IN SILICO AFFINITY OF BLACK AND GREY ALDER LEAF COMPONENTS TO BIOLOGICAL TARGETS WITHIN THE FRAMEWORK OF RATIONAL DRUG DESIGN OF NEW ANTI-ULCER AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

Lakhvich T. T., Mushkina V.U, Prakapienia Y.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This study involved molecular docking of natural and synthetic compounds with two biological targets: cyclooxygenase-1 (COX-1), associated with inflammatory processes, and H^+/K^+ -ATPase, involved in the development of peptic ulcer disease. The models used included active components of black and grey alder (*Alnus glutinosa* and *Alnus incana*) extracts—flavonoids and coumarins, particularly hyperoside and quercetin, as well as reference compounds: aspirin, diclofenac, and omeprazole. The methodology included structure preparation in AutoDock Tools, docking using AutoDock Vina, and interaction analysis in Schrödinger Maestro. The results demonstrated that hyperoside and quercetin exhibit high affinity for both COX-1 and H^+/K^+ -ATPase, making them promising candidates for the development of plant-based anti-inflammatory and anti-ulcer drugs. The obtained data support the feasibility of further pharmacological and technological studies involving alder extracts as multifunctional therapeutic agents.

Keywords: acetyl salicylic acid; alder; COX-1; diclofenac; ellagic acid; hyperoside; H^+/K^+ -ATPase; molecular docking; omeprazole; quercetin.