

ИЗУЧЕНИЕ АФФИННОСТИ КОМПОНЕНТОВ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ И СЕРОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN SILICO В РАМКАХ РАЦИОНАЛЬНОГО DRUG-ДИЗАЙНА НОВЫХ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ И ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ СРЕДСТВ

Прокопenea Я.О., Ржеутский А.Ю.

Белорусский государственный медицинский университет

Кафедра общей химии,

Кафедра организации фармации с курсом
повышения квалификации и переподготовки

Научные руководители – к.х.н. доц. Лахвич Ф.Ф.,

к.фарм.н. доц. Мушкина О.В.

Введение. Флавоноиды и кумарины, содержащиеся в листьях ольхи черной (*Alnus glutinosa*) и серой (*Alnus incana*), обладают широким спектром биологической активности, включая противовоспалительные и противоязвенные свойства. Молекулярный докинг является эффективным методом скрининга соединений и позволяет выявить перспективные лиганды по их аффинности к биологическим мишеням. Проведенные *in silico* исследования направлены на выявление флавоноидов и полифенолов с высокой аффинностью к ферментам, участвующим в воспалительных и язвенных процессах: циклооксигеназе-1 и H^+/K^+ -АТФазе.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ аффинности и топологии природных (гиперозид, эллаговая кислота, кверцетин) с действующими лекарственными средствами (аспирин, омепразол) методами молекулярного докинга с циклооксигеназой-1 и H^+/K^+ -АТФазой с целью выявления потенциальных ингибиторов указанных мишеней.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре ферментов H^+/K^+ -АТФазы (код белка P20648) и Циклооксигеназы-1 (код белка 6Y3C) взята с сайтов Uniport (<https://www.uniprot.org>) и Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). 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. Валидация центров связывания проводилась с использованием эталонных препаратов (аспирин, омепразол).

Результаты исследования. По результатам докинга, гиперозид продемонстрировал наивысшую аффинность к циклооксигеназе-1 ($E_{св}$ -9.5 ккал/моль) и H^+/K^+ -АТФазе ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль). Его взаимодействия включают множественные водородные связи, гидрофобные контакты и π - π стекинг, что указывает на прочное связывание с активным центром обеих мишеней. Эллаговая кислота показала высокую аффинность к циклооксигеназе-1 ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль) и H^+/K^+ -АТФазе ($E_{св}$ -8.7 ккал/моль), с участием солевых мостиков и ароматических взаимодействий. Кверцетин, являющийся агликоном гиперозида, также демонстрирует высокие значения аффинности ($E_{св}$ -9.0 ккал/моль) и участвует в аналогичных типах взаимодействий. Аспирин и омепразол показали более низкие значения ($E_{св}$ -7.8 ккал/моль), что обусловлено меньшей молекулярной массой и упрощенной структурой. Выявленные взаимодействия подтверждают участие ключевых аминокислотных остатков: ASN-382, HIS-207, THR-206 для циклооксигеназы-1 и ASP-139, TYR-801, GLU-797 – для H^+/K^+ -АТФазы.

Заключение. Результаты молекулярного докинга показали, что изученные

флавоноиды и полифенолы, такие как гиперозид, кверцетин и эллаговая кислота, проявляют высокую аффинность к ферментам циклооксигеназе-1 и H^+/K^+ -АТФазе. Характер взаимодействий, включающий водородные связи, гидрофобные контакты и солевые мостики, свидетельствует о стабильности образующихся комплексов. Топология связывания исследуемых соединений совпадает с положением эталонных лекарственных средств в центре связывания с мишенями, что подтверждает корректность выбора данных биологически активных веществ. Особенно перспективным оказался гиперозид, устойчиво демонстрирующий наивысшие значения энергии связывания. Полученные данные подтверждают целесообразность дальнейшего изучения экстрактов ольхи черной и серой в рамках разработки новых противовоспалительных и противоязвенных средств растительного происхождения.