

## Анализ потенциала соединений, модулирующих мишени в разработке лекарств против болезни Альцгеймера

Научный руководитель – Тирацуйян Сусанна Гургеновна

Амбарцумян Е.Р.<sup>1</sup>, Гиносян С.В.<sup>2</sup>

1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра медицинской биохимии и биотехнологии, Ереван, Армения, *E-mail: hyelena1996@gmail.com*; 2 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра медицинской биохимии и биотехнологии, Ереван, Армения, *E-mail: siranush.ginosian.93@mail.ru*

Болезнь Альцгеймера (БА) - нейродегенеративное заболевание, характеризующееся образованием нейрофибриллярных клубков и сенильных бляшек, состоящих из нерастворимых форм  $\beta$ -амилоидных пептидов ( $A\beta$ ).  $A\beta$  образуются в результате протеолитического процессинга белка-предшественника амилоида (APP) ферментом  $\beta$ -секретазой-1 (BACE-1). Поскольку расщепление APP является лимитирующим этапом в образовании  $A\beta$ , нацеливание на BACE-1 и  $A\beta$  является рациональным подходом в разработке лекарств против БА. На сегодняшний день существуют только симптоматические методы лечения БА [1]. Показано, что некоторые вторичные метаболиты растений, в том числе артемизинины и флавоноиды, наряду со многими биологическими активностями, обладают также когнитивно-стимулирующими, антиамилоидогенными, что делает возможным их рассмотрение в качестве терапевтических агентов в лечении БА [2]. Цель данной работы- исследование потенциала ингибирования агрегации пептида  $18A\beta_{9-40}$  (PDB ID: 2LMP) и активности BACE-1 (PDB ID: 2WJO) димером дигидроартемизинина (DDHA) и сравнение с таковыми куркумина (CUR), ибупрофена (IBU) и кверцетина (QRC) методами молекулярного моделирования.

Докинг DDHA ( $\Delta G_{\text{bind}} = -10,7$  ккал/моль) с  $18A\beta_{9-40}$  выявил гидрофобные взаимодействия с Gly37 (P,Q). CUR ( $\Delta G_{\text{bind}} = -9,5$  ккал/моль) и QRC ( $\Delta G_{\text{bind}} = -9.4$  ккал/моль) гидрофобно взаимодействуют с Ala21(H) и Ala21(B), соответственно, а IBU ( $\Delta G_{\text{bind}} = -7,4$  ккал/моль)- с Ala21(G) и Ala21(H) (Рис.1). Известно, что за образование, рост и стабилизацию амилоидной фибриллы ответственны Leu17-Ala21, Gly37-Ala42, Lys28-Asp23 [1].

Докинг DDHA, CUR, IBU, QRC с BACE-1 выявил гидрофобные взаимодействия с Trp71 с энергиями связывания ( $\Delta G_{\text{bind}} = -10,1; -8,0; -6,7; -8,6$  ккал/моль, соответственно). CUR, IBU и QRC гидрофобно взаимодействуют с Ser35, в то время как CUR взаимодействует с Asp228 активного центра фермента. Известно, что консервативная молекула воды (W2) образует три водородные связи с остатками Trp71, Asp37 и Ser35, образуя непрерывную цепь Trp76-Trp71-W2-Ser35-Asp32.

Сравнение результатов взаимодействия исследуемых соединений с пептидом  $18A\beta_{9-40}$  и с BACE-1 показывает, что аффинность связывания лигандов с обоими мишенями наибольшая для DDHA и может быть расположена в следующем убывающем порядке: DDHA > CUR(QRC) > QRC(CUR) > IBU.

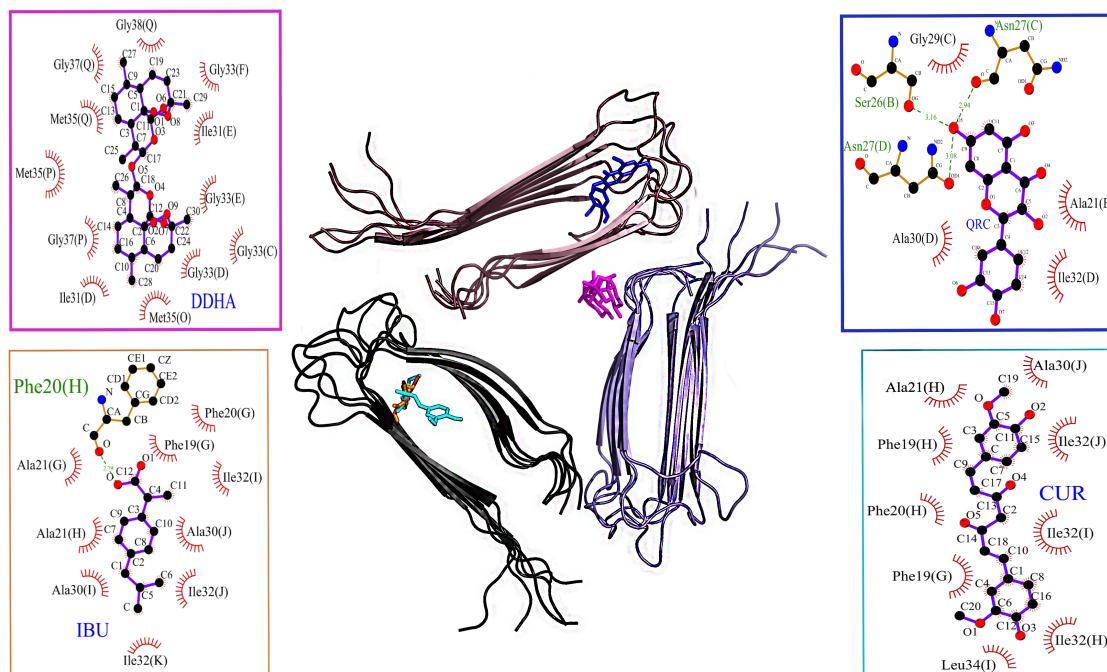
Таким образом, DDHA может препятствовать стабилизации уже образованного пептида. При сравнении с другими лигандами DDHA способен сильнее связываться с BACE-1 и тем самым модулировать активность, что дает возможность рассматривать его в качестве потенциального лидирующего соединения для лечения БА.

### Источники и литература

- 1) Liu S. et al. Exploring the binding of BACE-1 inhibitors using comparative binding energy analysis (COMBINE) // BMC structural biology. 2012. No. 12(1). С. 21.

- 2) Shi J. Q. et al. Antimalarial Drug Artemisinin Extenuates Amyloidogenesis and Neuroinflammation in APP swe /PS 1dE9 Transgenic Mice via Inhibition of Nuclear Factor- $\kappa$  B and NLRP 3 Inflammasome Activation //CNS neuroscience & therapeutics. 2013. No. 19(4). С. 262-268.

### Иллюстрации



**Рис. 1.** Докинг димера дигидроартемизинина (сиреневый), куркумина (бирюзовый), ибупрофена (оранжевый), кверцетина (синий) с 18A $\beta$ 9-40 (в центре), анализ водородных связей и гидрофобных взаимодействий (по бокам).