

**Оценка потенциала ингибирования активности тау-киназ
низкомолекулярными соединениями****Научный руководитель – Тирацуйян Сусанна Гургеновна****Амбарцумян Елена Робертовна**

Аспирант

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра медицинской биохимии и биотехнологии, Ереван, Армения

E-mail: hyelena1996@gmail.com

Болезнь Альцгеймера(БА) характеризуется повышенным уровнем активности тау-киназ (гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), P38a MAPK и т.д.), что приводит к накоплению гиперфосфорилированных форм белка тау в нейрофибриллярных бляшках. Последние, наряду с агрегированными амилоидными пептидами, считаются важнейшими характеристиками БА. Исследования показывают, что некоторые вторичные метаболиты растений способны подавлять накопление тау. Артемизинины- вторичные метаболиты растений рода *Artemisia annua*, которые обладают нейропротекторными функциями, подавляют накопление β -амилоида и тау, что делает их многообещающими соединениями в лечении болезни Альцгеймера [1]. Цель работы- исследование потенциала ингибирования GSK-3 β , P38a MAPK дигидроартемизинином(DHA), димером дигидроартемизинина(DDHA), куркумином(CUR) и сравнение с таковыми известных ингибиторов GSK-3 β -ANP, LY2090134 и P38a MAPK- Losmapimod и SB203580 .

3D структуры GSK-3 β в комплексе с ингибитором ANP(PDB ID: 1JIB), p38 α MAPK -с SB203580(PDB ID: 3ZS5) получены из RSCB Protein Data Bank, химические структуры лигандов- из PubChem. Докинг анализ проводился посредством Autodock Tools и Autodock Vina.

Докинг DDHA, CUR с GSK-3 β выявил взаимодействие в АТФ-связывающем сайте, а для DDHA и в субстрат-связывающем сайте, с наибольшей аффинностью для DDHA (Рис. 1). Докинг CUR с GSK-3 β выявил гидрофобное взаимодействие с Cys199, что важно для инактивации фермента производными галогенметилкетона. DHA гидрофобно взаимодействует с Leu188 и Leu132, которые играют важную роль в связывании некоторых ингибиторов. ANP, CUR образуют водородные связи с Lys85, отвечающим за связывание АТФ и перенос γ -фосфата на субстрат. DDHA в субстрат-связывающем сайте гидрофобно взаимодействует с Phe93, что характерно для ингибиторов пептидной природы. DDHA, LY2090134, ANP взаимодействуют с Phe67, мутации которого подавляют фосфорилирование некоторых субстратов. ANP, CUR, DDHA взаимодействуют с Arg141. Нацеливание на Arg141 - подход к созданию селективных ингибиторов GSK-3 β , так как он не консервативен в других киназах. LY2090134 взаимодействует с Glu97, который наряду с Lys85 необходим для активации фермента.

Согласно результатам докинга, Losmapimod, SB203580 и CUR связываются с «gatekeeper residue» Thr106 p38 α MAPK. Все лиганды, кроме DHA взаимодействуют с Phe169 DFG мотива. DDHA гидрофобно связывается с Glu71, Arg67 пакета, находящегося между α -спиралью и аллостерическим сайтом (Рис. 1) [2]. Таким образом, DDHA взаимодействует с ключевыми участками обеих киназ с высокой аффинностью, и, следовательно, может рассматриваться в качестве потенциального лидирующего соединения в лечении БА.

Источники и литература

- 1) Busche M. A., Hyman B. T. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease //Nature neuroscience. – 2020. – Т. 23. – №. 10. – С. 1183-1193.
- 2) Zhao X. et al. Artemisinin improved neuronal functions in Alzheimer's disease animal model 3xtg mice and neuronal cells via stimulating the ERK/CREB signaling pathway //Aging and disease. – 2020. – Т. 11. – №. 4. – С. 801.

Иллюстрации

Соединение	GSK-3 β ΔG_{bind} (кДж/моль)	Ключевые аминокислоты	P38 α МАРК ΔG_{bind} (кДж/моль)	Ключевые аминокислоты	ГЭБ	Кишечная всасываемость(%)
CUR	-29.3	Cys199 Lys85 Arg141	-38	Thr106 Phe169	0.09	94
ДДНА/АТФ связывающий сайт	-39.8	Phe67 Arg141	-42	Phe169 Glu71 Arg67	0.2	99
ДДНА/субстрат связывающий сайт	-37.7	Phe93	-	-		
ДНА	-34.3	Arg141 Leu188 Leu132	-31	Arg67	0.9	94
*LY2090134	-39	Phe67	-	-	0.13	93
*ANP	-33	Lys85 Phe67 Arg141	-	-	0.03	0
*Losmapimod	-	-	-38.5	Thr106 Phe169	1.1	94
*SB203580	-	-	-44.7	Thr106 Phe169	0.34	95

Рис. 1. Анализ взаимодействия лигандов с GSK-3 β и P38 α МАРК, их фармакологические свойства(ГЭБ, Кишечная всасываемость) *отмечены известные ингибиторы киназ GSK-3 β (ANP(АТФ-конкурентный ингибитор), LY2090134(субстрат-конкурентный ингибитор)) и P38 α МАРК(Losmapimod и SB203580).