

## Изучение профилей связывания артемизининов с амилоидом $\beta$ -42 методом молекулярного моделирования в разработке лекарств для 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 биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, 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) характеризуется отложением бета-амилоида, нейрофибриллярных клубков, астроглиозом и микроглиозом, что приводит к дисфункции нейронов и нейродегенерации [1]. Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов является профилактическим средством против БА, но не замедляет прогрессирование заболевания. Показано, что некоторые вторичные метаболиты растений, в том числе, артемизинины, обладают антиоксидантным, противовоспалительным, антиамилоидогенным, нейропротекторным и когнитивно-стимулирующим действием. Накопление агрегированного  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ) в мозге является ключевым в БА. Одним из современных подходов поиска возможных лекарственных препаратов является исследование взаимодействия вышеупомянутых метаболитов с  $\beta$ -амилоидом [3].

Целью работы являлось исследование взаимодействия артемизинина (ART), дигидроартемизинина (ДНА) и димера дигидроартемизинина (DDНА) с  $A\beta$ -42 пептидом и сравнение с таковым куркумина (CUR) и ибупрофена (IBU) с помощью докинга программой Autodock Vina.

Нами показано, что CUR и IBU имеют сайт связывания между  $\beta_1$  и  $\beta_2$  пептида  $A\beta$ -42, что согласуется с литературными данными [2]. Все лиганды гидрофобно взаимодействуют с сайтами связывания. CUR образует 2 водородные связи с Gly38 В цепи и Gly37 С цепи с энергией связывания - 8,4 ккал/моль, а IBU - водородную связь с Phe19 А цепи (-7,7 ккал/моль) (Рис. 1). ART гидрофобно взаимодействует с N- и С-концами  $A\beta$ -42 (энергия связывания -7,2 ккал/моль). ДНА имеет 2 сайта связывания. Первый совпадает с сайтом связывания ART (-6,9 ккал/моль). Здесь ДНА образует 2 водородные связи с Val18 D цепи и Leu17 E цепи, а во втором - водородную связь с Asp23 E цепи, который участвует в стабилизации фибриллы (-6,8 ккал/моль) (Рис. 1). DDНА также имеет 2 сайта связывания, первый совпадает с таковым CUR. Здесь DDНА (-8,3 ккал/моль), гидрофобно взаимодействует почти с теми же аминокислотами, что и куркумин, а во втором сайте образует водородную связь с Asn27 С цепи. DDНА гидрофобно взаимодействует с Lys28 С и D цепей, которые участвуют в стабилизации фибриллы.

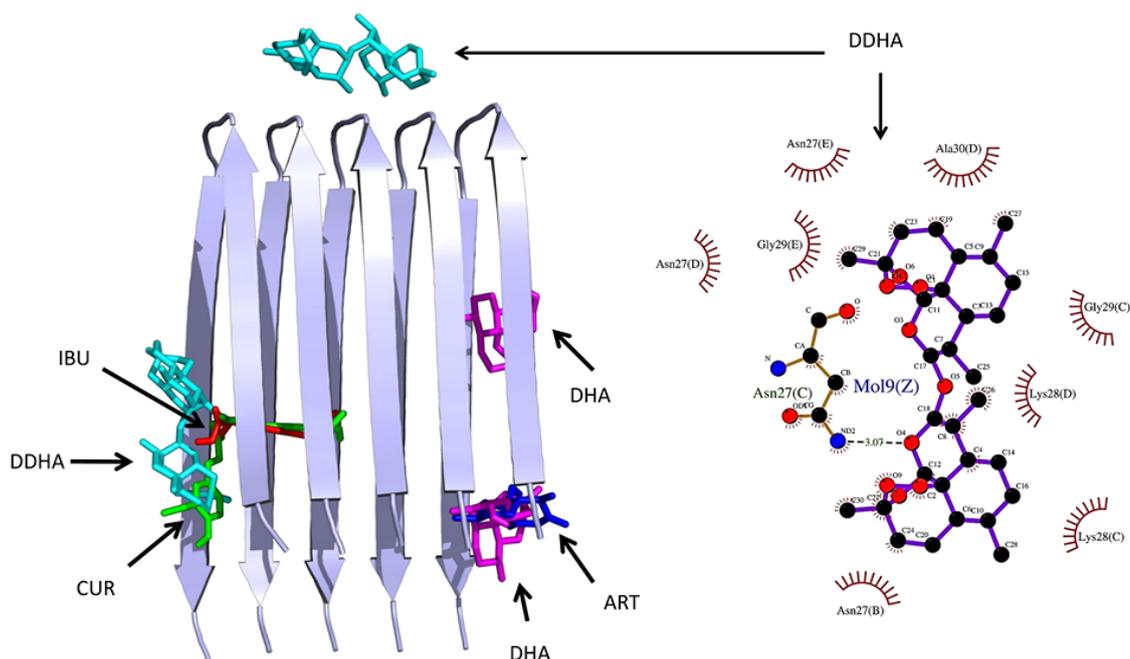
Известно, что образование и дальнейший рост фибриллы происходят за счет аминокислотных остатков Leu17-Ala21 и Gly37-Ala42, а стабилизация уже образовавшейся фибриллы - за счет Lys28 и Asp23 [2]. Таким образом ART, ДНА и DDНА аналогично CUR и IBU могут приостанавливать образование и рост фибриллы  $A\beta$ -42, а ДНА и DDНА могут дестабилизировать уже образовавшийся амилоид  $A\beta$ -42.

### Источники и литература

- 1) 1. Alzheimer's Association et al. 2018 Alzheimer's disease facts and figures // Alzheimer's & Dementia. 2018. Т. 14. №. 3. С. 367-429.

- 2) 2. Kundaikar H. S., Degani M. S. Insights into the Interaction mechanism of ligands with A $\beta$ 42 based on molecular dynamics simulations and mechanics: implications of role of common binding site in drug design for alzheimer's disease //Chemical biology & drug design. 2015. T. 86. №. 4. С. 805-812.
- 3) 3. Okorji U. P. Inhibition of neuroinflammation by artemisinin and its derivatives: дис. University of Huddersfield, 2015.

### Иллюстрации



**Рис. 1.** Докинг ART, DHA, DDHA, CUR, IBU с амилоидом A $\beta$ -42 (PDB ID: 2BEG) (слева). Анализ гидрофобных взаимодействий и водородных связей DDHA с амилоидом A $\beta$ -42 (справа).