МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНЪЮГАТОВ ИБУПРОФЕНА С ЭНАЛАПРИЛАТОМ И АРГАТРОБАНОМ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С МОНОМЕРНОЙ И ПРОТОФИБРИЛЛЯРНОЙ ФОРМАМИ В-АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА

Шевелёва М.П., Дерюшева Е.И., Мачулин А.В., Аликова В.Д., Пермяков С.Е., Литус Е.А.

Институт биологического приборостроения с опытным производством РАН –обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН, Россия, 142290, Московская область, г.о. Серпухов, г. Пущино, ул. Институтская, д.7, Тел.: +7 (4967) 33-0522, E-mail: marina.shevelyova@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) – форма деменции, характеризующаяся накоплением β-амилоидного пептида (Aβ) в ЦНС. Ибупрофен (IBU), нестероидный противовоспалительный препарат, способен облегчать выведение Aβ из ЦНС, усиливая, по нашим данным, взаимодействие Aβ с его основным депо, человеческим сывороточным альбумином (ЧСА), а также препятствовать образованию фибрилл Aβ. Конъюгаты IBU с лекарственными средствами демонстрируют в экспериментах in vitro и на животных моделях БА нейропротекторные, противовоспалительные, антиоксидантные и антихолинэстеразные свойства. По нашим данным схожими с IBU свойствами усиливать ингибирующую активность ЧСА в отношении фибриллообразования Aβ обладают эналаприлат ENA (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) и аргатробан ARG (антикоагулянт, ингибитор тромбина). В целях разработки средств борьбы с БА, комплексным образом воздействующих на метаболизм Aβ, в настоящей работе нами смоделированы структуры конъюгатов IBU-ENA и IBU-ARG с использованием ПО ChemDraw с последующей минимизацией энергии в силовом поле MM2. Полученные структуры использовали для моделирования их комплексов с мономерной и протофибриллярной формами Aβ40 с помощью ПО AutoDock Vina, с расчетом энергетических характеристик изучаемых взаимодействий и соответствующих равновесных констант диссоциации комплексов, Kd. Предсказано, что конъюгация ENA и ARG с IBU снижает величину Kd для взаимодействия IBU с мономером Aβ в 5,5 и 35 раз, соответственно, а для взаимодействия IBU с протофибриллярной формой Aβ величины Kd конъюгатов ENA и ARG снижены в 2 и 56 раз, соответственно. Анализ контактных остатков позволил предсказать аминокислотные остатки центров связывания исследуемых конъюгатов с мономерной и протофибриллярной формами Aβ40. Конъюгаты IBU с ENA и ARG подлежат дальнейшему экспериментальному подтверждению их способности влиять на равновесие ЧСА-Aβ и образование фибрилл Aβ, препятствуя депонированию Aβ и прогрессированию БА. Работа поддержана грантом РНФ № 25-24-01143 (Шевелёва М.П.)