

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПЕПТИДНЫХ И БЕЛКОВЫХ ЛИГАНДОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА, СПОСОБНЫХ МОДУЛИРОВАТЬ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С β -АМИЛОИДНЫМ ПЕПТИДОМ

Локтюшов Е.В.,
Литус Е.А.,
Дерюшева Е.И.

Институт биологического приборостроения с опытным производством Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН» (142290, Московская область, г. Пушкино, пр-т Науки, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Локтюшов Евгений Владимирович,
e-mail: zhenyaloktushov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) является природным буфером β -амилоидного пептида (А β), ключевого фактора развития болезни Альцгеймера (БА). Перспективным подходом к профилактике БА является снижение концентрации свободного А β путём направленной стимуляции взаимодействия ЧСА с А β . Данный подход может быть реализован за счёт воздействия лигандов ЧСА, что было ранее продемонстрировано для некоторых его низкомолекулярных лигандов.

Целью исследования стал поиск пептидных и белковых лигандов человеческого сывороточного альбумина, способных модулировать его взаимодействие с А β .

Материалы и методы. Для систематического поиска пептидов/белков, являющихся лигандами ЧСА, были проанализированы базы данных DrugBank, BioGRID и IntAct. В качестве критериев отбора кандидатов наряду с физико-химическими характеристиками (молекулярный вес, растворимость, прохождение через гематоэнцефалический барьер, молярная концентрация) использовали требования внеклеточной локализации белка и строгой ассоциации с БА, согласно базам данных DisGeNET и Open Targets Platform, а также онлайн-ресурсу Alzforum. Алгоритмы поиска и анализа данных реализованы с использованием высокоуровневого языка программирования Python.

Результаты. Сформирована панель кандидатов из 11 пептидов и 34 белков. К наиболее перспективным кандидатам отнесены 4 пептида (лираглутид, эксенатид, семаглутид, инсулин детемир) и 4 белка (S100A8, трансферрин, ингибитор С1-эстеразы, цистатин С).

Заключение. Отобранные пептидные и белковые кандидаты подлежат экспериментальной проверке в отношении их влияния на взаимодействие ЧСА-А β и могут стать основой для разработки первых в своём классе препаратов для профилактики развития БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоидный пептид, человеческий сывороточный альбумин, пептидные/белковые лиганды

Статья поступила: 03.06.2022

Статья принята: 07.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Локтюшов Е.В., Литус Е.А., Дерюшева Е.И. Систематический поиск пептидных и белковых лигандов человеческого сывороточного альбумина, способных модулировать его взаимодействие с β -амилоидным пептидом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 19-26. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.3

SYSTEMATIC SEARCH FOR PEPTIDE AND PROTEIN LIGANDS OF HUMAN SERUM ALBUMIN CAPABLE OF AFFECTING ITS INTERACTION WITH AMYLOID- β PEPTIDE

Loktyushov E.V.,
Litus E.A.,
Deryusheva E.I.

Institute for Biological Instrumentation,
Pushchino Scientific Center for Biological
Research of the Russian Academy
of Sciences (Nauki av. 3, Pushchino 142290,
Moscow Region, Russian Federation)

Corresponding author:
Eugene V. Loktyushov,
e-mail: zhenyaloktyushov@gmail.com

ABSTRACT

Background. Human serum albumin (HSA) is a natural buffer of amyloid- β peptide (A β), a key factor in the development of Alzheimer's disease (AD). A promising approach to the AD prevention is to reduce the concentration of free A β by targeted stimulation of the interaction between HSA and A β . This approach can be implemented by increasing the affinity of HSA to A β through the action of HSA ligands, which was previously demonstrated for some low molecular weight ligands.

The aim of the study was to search for peptide and protein ligands of human serum albumin capable of affecting its interaction with A β .

Materials and methods. To perform a systematic search for peptides/proteins, HSA ligands that are capable of affecting A β -HSA interaction, we analyzed the DrugBank, BioGRID, and IntAct databases. As criteria for selecting candidates, along with physicochemical characteristics (molecular weight, solubility, blood-brain barrier passage, molar concentration), we used the requirements of extracellular proteins localization and strict association with AD, according to the DisGeNET and Open Targets Platform databases as well as Alzforum online resource. The algorithms for searching and analyzing the obtained data were implemented using the high-level programming language Python.

Results. A candidate panel of 11 peptides and 34 proteins was formed. The most promising candidates include 4 peptides (liraglutide, exenatide, semaglutide, insulin detemir) and 4 proteins (S100A8, transferrin, C1 esterase inhibitor, cystatin C).

Conclusions. Selected peptide and protein candidates are subject to experimental verification regarding their effect on the HSA-A β interaction and can become the basis for the development of first-in-class drugs for the prevention of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, amyloid- β peptide, human serum albumin, peptide/protein ligands

Received: 03.06.2022
Accepted: 07.10.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Loktyushov E.V., Litus E.A., Deryusheva E.I. Systematic search for peptide and protein ligands of human serum albumin capable of affecting its interaction with amyloid β peptide. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 19-26. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.3

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространённая причина деменции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю БА приходится 60–70 % всех зарегистрированных случаев данной патологии. Люди, страдающие БА, постепенно утрачивают когнитивные функции, что в итоге приводит к неизбежной дезадаптации и инвалидизации таких пациентов [1]. Смертность от БА стремительно растёт: на данный момент БА и другие формы деменции занимают 7-е место среди причин смерти в мире (по данным ВОЗ). Несмотря на огромное количество исследований, посвящённых изучению БА, до сих пор нет полного представления о её этиологии и патогенезе, что осложняет поиск эффективных средств профилактики и терапии данного заболевания [2]. В то же время накоплены данные, подтверждающие значимость β -амилоидного пептида (А β) в развитии БА. Показано, что генетические формы БА связаны с нарушением метаболизма А β [3], а ген *APP* белка-предшественника А β строго ассоциирован с БА (согласно базе данных DisGeNET, gene-disease association score составляет 0,9). Данные *in vivo* и *in vitro* исследований подтверждают нейротоксичность различных форм А β [4]. Более того, у пациентов с диагнозом БА были обнаружены нарушение выведения А β из центральной нервной системы [5] и снижение концентрации и активности ферментов, отвечающих за протеолиз А β [6]. В результате сложилось представление о дисбалансе продукции и клиренса А β в центральной нервной системе как об одном из ключевых факторов развития БА. В свою очередь накопление А β в тканях головного мозга инициирует образование нейрофибриллярных клубков [7], воспаление [8], нарушение синоптической передачи [9] и гибель нейронов [10].

Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) связывает ~90 % А β и считается его основным «депо» в сыворотке крови [11]. По предварительным оценкам, в цереброспинальной жидкости от 40 до 94 % А β образует комплекс с ЧСА [12]. ЧСА подавляет агрегацию А β и снижает риск развития БА и её прогрессирование [13]. ЧСА, являясь компонентом интерстициальной жидкости, присутствует в межклеточном пространстве паренхимы головного мозга [14] и входит в состав амилоидных отложений (бляшек) в головном мозге пациентов, умерших от БА [15]. Показано, что клетки микроглии головного мозга синтезируют альбумин в ответ на стимуляцию А β [16]. Перечисленные факты указывают на первостепенное значение ЧСА в метаболизме А β . По этой причине ЧСА рассматривается как терапевтическая мишень для лечения БА [13]. Предварительные данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность лечения БА посредством плазмафереза с заменой сывороточного альбумина пациента на очищенный фармакологический препарат ЧСА: после курса лечения у пациентов с диагнозом БА лёгкой и умеренной степени тяжести были зафиксированы улучшения памяти и речевой функции [13]. Однако этот подход сопровождается выводом из кровотока множества физиологически значимых лигандов ЧСА, что может привести к нарушению их ме-

таболизма. Плазмаферез сопряжён с рисками многочисленных осложнений, имеет противопоказания, требует специального оборудования и обученного медицинского персонала [17]. Более физиологичным и удобным подходом является увеличение сродства ЧСА к А β путём изменения концентрации лигандов ЧСА в крови. Наши исследования показывают возможность увеличения сродства ЧСА к А β с помощью таких низкомолекулярных лигандов ЧСА, как линолевая кислота [18], серотонин [19] и ибупрофен [20]. Полученные для этой панели веществ *in vitro* данные хорошо согласуются с результатами клинических и эпидемиологических исследований. Было показано, что уровень линолевой кислоты снижен у пациентов с диагнозом БА [21]. В то же время приём ингибиторов обратного захвата серотонина [22] снижает количество амилоидных отложений в мозге возрастных пациентов, а длительный приём ибупрофена ассоциирован с значительным снижением риска развития БА [23].

До сих пор остаётся неизученной способность пептидных и белковых лигандов ЧСА модулировать его взаимодействие с А β . Решение этой задачи требует проведения систематического поиска пептидов и белков, лигандов ЧСА, способных влиять на его взаимодействие с А β , с последующим экспериментальным изучением свойств отобранных кандидатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Формирование панелей веществ

Для формирования панели пептидов/белков, лигандов ЧСА, потенциально способных модулировать образование комплекса ЧСА-А β , были проанализированы базы данных DrugBank [24, 25], BioGRID [26] и IntAct [27]. База BioGRID содержит 226 записей белковых лигандов, непосредственно относящихся к ID_UniProt: P02768 (*H. sapiens*), соответствующей ЧСА. База IntAct содержит 139 записей белковых лигандов ЧСА. Пересечение списков белковых лигандов ЧСА баз BioGRID и IntAct дало конечную панель, содержащую 242 записи. DrugBank содержит 407 записей лигандов ЧСА, из которых 21 запись соответствует пептидам; записи о белковых лигандах ЧСА в данной базе данных отсутствуют.

Ассоциация с БА

Анализ ассоциации исследуемой панели пептидных лигандов ЧСА с патогенезом БА был проведён путём поиска наличия литературных данных, подтверждающих ассоциацию конкретного пептида с БА. Поиск и анализ соответствующих литературных источников (взаимосвязь с БА) были проведены на основе данных онлайн-ресурса Alzforum [28], который является исследовательским проектом по разработке и управлению научными знаниями, информацией и данными о БА. Ассоциация белковых лигандов с БА проверялась по базам DisGeNET [29] и Open Targets Genetics [30]. Использование базы данных Open Targets Genetics позволило также оценить степень ассоциации конкретного белка (гена) с заболеванием (association score).

Характеристики веществ

Для каждой записи о пептиде, лиганде ЧСА, из DrugBank были собраны данные об ID вещества (Accession

Number: DB00000), название вещества (Name), название близкородственных соединений веществу с данным ID (Direct Parent), а также поля, относящиеся к классификации вещества: Drug Kingdom, Drug Superclass и Drug Class. Дополнительно были собраны физико-химические характеристики: молекулярная масса (Average Mass), значения экспериментальной и теоретической растворимости (Experimental Water Solubility/Calculated Water Solubility), вероятность прохождения гематоэнцефалического барьера (BBB Probability), значение полудетальной дозы (Rat Acute Toxicity).

Для каждого белка, лиганда ЧСА, дополнительно были собраны данные о доступных трёхмерных (3D) структурах, DisProt ID – для оценки степени внутренней неупорядоченности, а также данные о структурной классификации (SCOP [31]) и молекулярной функции. Изоэлектрическая точка и коэффициенты экстинкции были рассчитаны с помощью ProtParam Tool. Привязка каждой записи лиганда к номеру UniProt ID позволила также собрать данные о клеточной локализации лиганда (Subcellular Location), параметре, необходимом для отбора только тех лигандов, которые могут образовывать комплексы с ЧСА *in vivo*.

Критерии отбора

В качестве основного критерия отбора для формирования конечной панели пептидных лигандов ЧСА, способных модулировать образование его комплекса с Аβ, была использована строгая ассоциация с БА. Для белков дополнительно к ассоциации с БА в качестве критерия отбора была использована клеточная локализация белка.

Оценка сайтов связывания

Для оценки специфичности сайтов связывания исследуемых лигандов были смоделированы трёхмерные комплексы пептидных и некоторых белковых лигандов, отобранных из сформированных панелей. Трёхмерная структура ЧСА была получена из Protein Data Bank. Трёхмерные структуры низкомолекулярных пептидных лигандов были получены в формате sdf с сервера PubChem и преобразованы в файлы pdb с помощью PyMOL v. 1.6.9.0. Для остальных лигандов (высокомолекулярных пептидов и белков) структуры были получены из Protein Data Bank. Сервер ClusPro [32] использовался для моделирования комплексов ЧСА – лиганд. Для низкомолекулярных пептидных лигандов для моделирования комплексов ЧСА – лиганд использовалась программа AutoDock Vina [33].

Реализация

Реализация алгоритма идентификации и извлечения данных была осуществлена на свободно распространяемом высокоуровневом языке программирования Python 3.6 в среде разработки PyCharm v. 2020. Специализированная библиотека Python Requests была использована для составления HTTP-запросов, а библиотека BeautifulSoup, предназначенная для парсинга веб-страниц, использовалась для обработки HTML-документов, поиска и сбора данных в локальную базу. Синтаксический анализ HTML проводили с использованием методов parse(), get(), find(), findall(), get_text(). Характеристики взаимодействий в комплексах белок – лиганд были получены с помощью скрипта, написанного на языке программирования Python 3.6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Панель пептидных лигандов ЧСА, способных модулировать образование его комплекса с Аβ

Для формирования панели пептидных лигандов ЧСА, потенциально способных модулировать образование комплекса ЧСА-Аβ, из 407 записей из DrugBank (относящихся к ID_UniProt: P02768, *H. sapiens*, соответствующей ЧСА) был отобран 21 пептид. Пептиды, являющиеся лигандами ЧСА, в базах данных BioGRID и IntAct пересекались с данными DrugBank. Применение критериев отбора и анализ соответствующих литературных источников на основе данных онлайн-ресурса Alzforum, а именно наличие более одного источника, ассоциирующего пептид с БА, выявили 11 записей, соответствующих целям исследования (табл. 1).

К таким веществам относятся, например, ванкомицин (vancomycin), инсулин детемир (insulin detemir), семаглутид (semaglutide) и другие. 11 пептидов были разделены на три группы: 1-я группа (масса до 1,5 кДа) – низкомолекулярные пептиды (дипептиды, олигопептиды, циклические пептиды); 2-я группа (масса 1,5–10 кДа) – пептиды средней массы; 3-я группа (масса более 10 кДа) – высокомолекулярные пептиды.

Для оценки специфичности сайтов связывания исследуемых лигандов с ЧСА были смоделированы трёхмерные комплексы ЧСА с отобранными пептидами (см. Материалы и методы). Для 11 пептидов выявлены специфичные сайты связывания с ЧСА. Ранее методами молекулярного докинга нами было предсказано положение основного и вторичного сайтов связывания ЧСА-Аβ [20]. Полученные данные согласуются с результатами экспериментальных и молекулярно-динамических исследований [34], которые показали, что бороздка ЧСА между доменами I и III является наиболее вероятным местом связывания мономера Аβ. Процесс связывания сопровождался преобразованием структуры Аβ из случайного клубка в структуру α-спирали, в то время как заметных структурных изменений в ЧСА не наблюдалось [34]. Полученная нами информация о вероятных сайтах связывания Аβ может быть использована для объяснения механизмов изменения сродства ЧСА-Аβ под влиянием лигандов ЧСА. Данный подход был успешно апробирован при изучении модулирующих эффектов ибупрофена по отношению к процессу комплексообразования ЧСА-Аβ [20].

Анализ потенциальных сайтов связывания ЧСА с пептидами сформированной панели показал, что в качестве наиболее перспективных для дальнейших экспериментальных исследований могут рассматриваться пептиды 2-й группы (лираглутид, эксенатид, семаглутид и инсулин детемир). Для данных пептидов сайты связывания с ЧСА пересекаются с предполагаемыми сайтами связывания мономерной формы ЧСА-Аβ [34], что может существенно влиять на процесс комплексообразования ЧСА-Аβ. Пептиды данной группы обладают гипогликемической активностью и используются для лечения сахарного диабета. В то же время отобранные пептиды 2-й группы активно изучаются на предмет лечебного эффекта по отношению к БА. Показана ассоциация применения инсулина детемир

ТАБЛИЦА 1
ПАНЕЛЬ ПЕПТИДНЫХ ЛИГАНДОВ ЧСА,
ПОТЕНЦИАЛЬНО СПОСОБНЫХ МОДУЛИРОВАТЬ
ОБРАЗОВАНИЕ ЕГО КОМПЛЕКСА С Аβ

TABLE 1
PANEL OF PEPTIDE HSA LIGANDS
POTENTIALLY CAPABLE OF MODULATING
THE FORMATION OF ITS COMPLEX WITH Aβ

№	Название пептида	Drug bank ID	MW (Da)	Классификация
1	Бензилпенициллин	DB01053	334,39	Дипептиды
2	Эналаприл	DB00584	376,4467	Дипептиды
3	Аргатробан	DB00278	508,64	Дипептиды
4	Октреотид	DB00104	1019,25	Олигопептиды
5	Ванкомицин	DB00512	1449,254	Циклические пептиды
6	Лираглутид	DB06655	3751,2	Пептиды
7	Эксенатид	DB01276	4186,6	Пептиды
8	Семаглутид	DB13928	4113,641	Полипептиды
9	Инсулин детемир	DB01307	5916,9	Пептиды
10	Интерферон бета	DB14999	40036	Пептиды
11	Гиалуронидаза (овечья)	DB00070	53870,9	Пептиды

Примечание. MW – молекулярная масса (molecular weight).

и лираглутида с улучшением когнитивных функций пациентов с БА по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо [35, 36]. Лираглутид, семаглутид и эксенатид снижают риск развития БА у пациентов с диагнозом сахарного диабета 2-го типа (по данным ресурса Alzforum и B. Zhou и соавт. [37]). В то же время эксенатид пока не показал положительных эффектов в лечении БА [38].

Панель белков, лигандов ЧСА, **способных модулировать образование** **его комплекса с Аβ**

Для формирования панели белковых лигандов ЧСА, способных модулировать образование комплекса ЧСА с Аβ были исследованы базы данных белок-белковых взаимодействий BioGRID [26], IntAct [27]. Пересечение списков белковых лигандов ЧСА баз BioGRID и IntAct дало конечную панель, содержащую 242 записи. Ассоциация выбранных лигандов с БА проверялась по базам DisGeNET [29] и Open Targets Genetics [30]. По соответствующему номеру UniProt ID были собраны данные о клеточной локализации лиганда (Subcellular Location) для выбора только тех лигандов, которые могут образовывать комплексы с ЧСА *in vivo*. В результате конечная панель белковых лигандов содержит 34 белка (табл. 2).

Наиболее перспективными для дальнейших экспериментальных исследований, по данным молекулярного моделирования отобранных белковых лигандов ЧСА, являются белки S100A8 (UniProt ID P05109), цистатин С (UniProt ID P01034), серотрансферин (UniProt ID P02787), ингибитор С1-эстеразы (UniProt ID P05155). Молекулярное моделирование их сайтов связывания с ЧСА даёт пересечение с потенциальными сайтами связывания ЧСА-Аβ. Отобранные кандидаты различаются по структур-

ному классу (по данным базы SCOP): альфа-спиральный S100A8 и сочетающие в своей структуре альфа- и бета-элементы (цистатин С и ингибитор С1-эстеразы – α + β; серотрансферин – α/β). Различие в структурном классе отобранных белковых кандидатов потенциально может приводить к различным механизмам комплексообразования с ЧСА и влиянию на его взаимодействие с Аβ.

Отобранные кандидаты вовлечены в патогенез БА. Ингибитор С1-эстеразы относится к белкам острой фазы, подавляет воспаление сосудов, сохраняя таким образом целостность гематоэнцефалического барьера [39]. Показано, что в головном мозге пациентов с БА наблюдается недостаточность активации экспрессии ингибитора С1 эстеразы, что в свою очередь приводит к повышению активности компонентов системы комплемента, что, очевидно, способствует прогрессированию БА [40]. Серотрансферин и цистатин С имеют статистически значимую степень ассоциации с БА (по данным базы Open Targets, показатель ассоциации больше 0,1). Серотрансферин связывает и переносит ионы железа в сыворотке крови, препятствуя его участию в свободнорадикальных процессах [41]. Его уровень снижен у пациентов с диагнозом БА как в образцах ткани головного мозга, так и в образцах плазмы [42]. Цистатин С (ингибитор сериновых протеаз) относится к группе белков с внутренней неупорядоченностью (Disprot ID DP03297). Этот белок обладает нейропротекторной активностью, снижая гибель нейронов, в том числе и после воздействия нейротоксичных форм Аβ, а полиморфизм в гене этого белка ассоциирован с повышенным риском развития БА [43]. Уровень S100A8 (провоспалительного медиатора) снижен в образцах сыворотки пациентов с диагнозом БА [44]. Более того, накоплены данные, подтверждающие наличие корреляции между экспрессией S100A8 и Аβ [45].

ТАБЛИЦА 2
ПАНЕЛЬ БЕЛКОВЫХ ЛИГАНДОВ ЧСА,
ПОТЕНЦИАЛЬНО СПОСОБНЫХ МОДУЛИРОВАТЬ
ОБРАЗОВАНИЕ ЕГО КОМПЛЕКСА С А β

TABLE 2
PANEL OF PROTEIN HSA LIGANDS
POTENTIALLY CAPABLE OF MODULATING
THE FORMATION OF ITS COMPLEX WITH A β

№	Название белка	UniProt ID	MW (Da)	Ассоциация с БА		Структурные классы
				DisGeNET	Open Targets	
1	Аполипопротеин С-II	P02655	11284	Y	Y	-
2	Трипсин-3	P35030	32529	Y	Y	β -белки
3	Аполипопротеин С-I	P02654	9332	Y	Y	-
4	Белок 8, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности	Q14114	105634	Y	Y	-
5	Аполипопротеин А-I	P02647	30778	Y	Y	α -белки
6	Человеческий альфа-1-микроглобулин	P02760	38999	N	Y	Малые белки
7	S100A8	P05109	10835	Y	Y	α -белки
8	Гельсолин	P06396	85698	Y	Y	$\alpha + \beta$ -белки ($\alpha + \beta$)
9	Аполипопротеин А-II	P02652	11175	Y	Y	
10	Фактор свёртывания крови VII	P08709	51594	N	Y	β -белки
11	Фактор В системы комплемента	P00751	85533	Y	Y	β -белки; α -/ β -белки (α/β); малые белки
12	Аполипопротеин Е	P02649	36154	Y	Y	α -белки
13	Прокатепсин L	P07711	37564	Y	Y	$\alpha + \beta$ -белки ($\alpha + \beta$)
14	Гаптоглобин	P00738	45205	Y	Y	-
15	Альфа-2-HS-гликопротеин	P02765	39341	Y	Y	-
16	Аполипопротеин С-III	P02656	10852	Y	Y	-
17	Тяжёлая цепь Н1 интер-альфа-ингибитора трипсина	P19827	101389	N	Y	-
18	Простатспецифический антиген	P07288	28741	Y	Y	-
19	Фактор Н системы комплемента	P08603	139096	Y	Y	-
20	Белок С4-А системы комплемента	P0C0L4	192785	Y	Y	-
21	Регулятор 2 кальций-активируемых хлоридных каналов	Q9UQC9	103941	N	Y	-
22	Внеклеточная серин/треониновая протеинкиназа FAM20C	Q8IXL6	66234	Y	N	-
23	Гомолог 1 Crumbs	P82279	154183	N	Y	-
24	Гемопексин	P02790	51676	N	Y	-
25	Белок-предшественник бета-амилоида	P05067	86943	Y	Y	$\alpha + \beta$ -белки ($\alpha + \beta$); α -белки
26	Фактор D системы комплемента	P00746	27033	Y	Y	β -белки
27	Цистатин С	P01034	15799	Y	Y	$\alpha + \beta$ -белки ($\alpha + \beta$)
28	Тромбоцитарный основной белок	P02775	13894	N	Y	$\alpha + \beta$ -белки ($\alpha + \beta$)
29	Ингибитор С1 эстеразы	P05155	55154	Y	Y	
30	Дермцидин	P81605	11284	N	Y	
31	Тяжелая цепь иммуноглобулина А	P01876	37655	N	Y	
32	Лёгкая цепь каппа-типа иммуноглобулина	P01834	11765	N	Y	β -белки
33	Серотрансферрин	P02787	77064	Y	Y	α -/ β -белки (α/β)
34	Аполипопротеин А-IV	P06727	45372	Y	Y	α -белки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами была сформирована панель из 11 пептидов и 34 белков, лигандов ЧСА, потенциально способных модулировать образование его комплекса с Аβ. На основе данных молекулярного докинга были выбраны как наиболее перспективные кандидаты пептиды: лираглутид, эксенатид, семаглутид и инсулин деглир, – и белки: S100A8, трансферрин, ингибитор С1-эстеразы и цистатин С, – для дальнейшей экспериментальной проверки в отношении их влияния на взаимодействии ЧСА-Аβ. Данные вещества могут стать основой для разработки первых в своём классе препаратов для профилактики развития БА.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 20-74-10072 (Литус Е.А.).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thalhauser CJ, Komarova NL. Alzheimer's disease: Rapid and slow progression. *J R Soc Interface*. 2012; 9(66): 119-126. doi: 10.1098/rsif.2011.0134
2. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: An update. *Ann Neurosci*. 2017; 24(1): 46-54. doi: 10.1159/000464422
3. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2018; 14: 450-464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014
4. Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid β-protein: Synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2012; 2(7): a006338. doi: 10.1101/cshperspect.a006338
5. Marr RA, Hafez DM. Amyloid-beta and Alzheimer's disease: The role of neprilysin-2 in amyloid-beta clearance. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 187. doi: 10.3389/fnagi.2014.00187
6. Zhang H, Liu D, Huang H, Zhao Y, Zhou H. Characteristics of insulin-degrading enzyme in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2018; 15(7): 610-617. doi: 10.2174/1567205015666180119105446
7. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: A crucial factor in Alzheimer's disease. *Med Princ Pract*. 2015; 24(1): 1-10. doi: 10.1159/000369101
8. Meraz-Ríos MA, Toral-Ríos D, Franco-Bocanegra D, Villeda-Hernández J, Campos-Peña V. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci*. 2013; 7: 59. doi: 10.3389/fnint.2013.00059
9. Shankar GM, Walsh DM. Alzheimer's disease: Synaptic dysfunction and A-beta. *Mol Neurodegener*. 2009; 4: 48. doi: 10.1186/1750-1326-4-48
10. Moreira PI, Carvalho C, Zhu X, Smith MA, Perry G. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1802(1): 2-10. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.10.006
11. Algamal M, Milojevic J, Jafari N, Zhang W, Melacini G. Mapping the interactions between the Alzheimer's Aβ-peptide and human serum albumin beyond domain resolution. *Biophys J*. 2013; 105(7): 1700-1709. doi: 10.1016/j.bpj.2013.08.025
12. Menendez-Gonzalez M, Gasparovic C. Albumin exchange in Alzheimer's disease: Might CSF be an alternative route to plasma? *Front Neurol*. 2019; 10: 1036. doi: 10.3389/fneur.2019.01036
13. Boada M, López O, Núñez L, Szczepiorkowski ZM, Torres M, Grifols C, et al. Plasma exchange for Alzheimer's disease Management by Albumin Replacement (AMBAR) trial: Study design and progress. *Alzheimer Dement (NY)*. 2019; 5: 61-69. doi: 10.1016/j.trci.2019.01.001
14. Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. *Rev Neurosci*. 2011; 22(3): 355-363. doi: 10.1515/rns.2011.028
15. Wisniewski HM, Kozlowski PB. Evidence for blood-brain barrier changes in senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Ann N Y Acad Sci*. 1982; 396: 119-129. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb26848.x
16. Ahn S-M, Byun K, Cho K, Kim JY, Yoo JS, Kim D, et al. Human microglial cells synthesize albumin in brain. *PLoS One*. 2008; 3(7): e2829. doi: 10.1371/journal.pone.0002829
17. Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP. Plasma exchange in clinical practice. In: Tutar Y, Tutar L (eds). *Plasma medicine. Concepts and clinical applications*. London: IntechOpen; 2018. doi: 10.5772/intechopen.76094
18. Litus EA, Kazakov AS, Sokolov AS, Nemashkalova EL, Galushko EI, Dzhus UF, et al. The binding of monomeric amyloid β peptide to serum albumin is affected by major plasma unsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 510(2): 248-253. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.081
19. Litus EA, Kazakov AS, Deryusheva EI, Nemashkalova EL, Shevelyova MP, Nazipova AA, et al. Serotonin promotes serum albumin interaction with the monomeric amyloid β peptide. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5896. doi: 10.3390/ijms22115896
20. Litus EA, Kazakov AS, Deryusheva EI, Nemashkalova EL, Shevelyova MP, Machulin AV, et al. Ibuprofen favors binding of amyloid-β peptide to its depot, serum albumin. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(11): 6168. doi: 10.3390/ijms23116168
21. Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C, Tremblay-Mercier J, Fortier M, Bennett DA, et al. Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012; 29(3): 691-697. doi: 10.3233/jad-2012-110629
22. Cirrito John R, Disabato Brianne M, Restivo Jessica L, Verges Deborah K, Goebel Whitney D, Sathyan A, et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid-β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108(36): 14968-14973. doi: 10.1073/pnas.1107411108
23. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008; 70(19): 1672-1677. doi: 10.1212/01.wnl.0000311269.57716.63
24. Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, et al. DrugBank 4.0: Shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42(D1): D1091-D1097. doi: 10.1093/nar/gkt1068
25. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, et al. DrugBank: A knowledgebase for drugs, drug actions

and drug targets. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36(Suppl 1): D901-D906. doi: 10.1093/nar/gkm958

26. Oughtred R, Rust J, Chang C, Breitkreutz BJ, Stark C, Willemis A, et al. The BioGRID database: A comprehensive biomedical resource of curated protein, genetic, and chemical interactions. *Protein Sci.* 2021; 30(1): 187-200. doi: 10.1002/pro.3978

27. Del Toro N, Shrivastava A, Ragueneau E, Meldal B, Combe C, Barrera E, et al. The IntAct database: Efficient access to fine-grained molecular interaction data. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(D1): D648-D653. doi: 10.1093/nar/gkab1006

28. Kinoshita J, Clark T. Alzforum. *Methods in Molecular Biology.* Clifton, NJ; 2007: 365-381. doi: 10.1007/978-1-59745-520-6_19

29. Piñero J, Bravo A, Queralt-Rosinach N, Gutiérrez-Sacristán A, Deu-Pons J, Centeno E, et al. DisGeNET: A comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(D1): D833-D839. doi: 10.1093/nar/gkw943

30. Carvalho-Silva D, Pierleoni A, Pignatelli M, Ong C, Fumis L, Karamanis N, et al. Open Targets Platform: New developments and updates two years on. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D1056-D1065. doi: 10.1093/nar/gky1133

31. Andreeva A, Kulesha E, Gough J, Murzin AG. The SCOP database in 2020: Expanded classification of representative family and superfamily domains of known protein structures. *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1): D376-D382. doi: 10.1093/nar/gkz1064

32. Desta IT, Porter KA, Xia B, Kozakov D, Vajda S. Performance and its limits in rigid body protein-protein docking. *Structure.* 2020; 28(9): 1071-1081.e3. doi: 10.1016/j.str.2020.06.006

33. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2010; 31(2): 455-461. doi: 10.1002/jcc.21334

34. Choi TS, Lee HJ, Han JY, Lim MH, Kim HI. Molecular insights into human serum albumin as a receptor of amyloid- β in the extracellular region. *J Am Chem Soc.* 2017; 139(43): 15437-15445. doi: 10.1021/jacs.7b08584

35. Edison P, Femminella GD, Ritchie CW, Holmes C, Walker Z, Ridha BH, et al. Evaluation of liraglutide in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021; 17(S9): e057848. doi: 10.1002/alz.057848

36. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis.* 2015; 44(3): 897-906. doi: 10.3233/jad-141791

37. Zhou B, Zissimopoulos J, Nadeem H, Crane MA, Goldman D, Romley JA. Association between exenatide use and incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021; 7(1): e12139. doi: 10.1002/trc2.12139

38. Mullins RJ, Mustapic M, Chia CW, Carlson O, Gulyani S, Tran J, et al. A pilot study of exenatide actions in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019; 16(8): 741-752. doi: 10.2174/1567205016666190913155950

39. Farfara D, Feierman E, Richards A, Revenko AS, MacLeod RA, Norris EH, et al. Knockdown of circulating C1 inhibitor induces neurovascular impairment, glial cell activation, neuroinflammation, and behavioral deficits. *Glia.* 2019; 67(7): 1359-1373. doi: 10.1002/glia.23611

40. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Complement regulators C1 inhibitor and CD59 do not significantly inhibit complement activation in Alzheimer disease. *Brain Res.* 1999; 833(2): 297-301. doi: 10.1016/s0006-8993(99)01514-0

41. Olanow CW. A radical hypothesis for neurodegeneration. *Trends Neurosci.* 1993; 16(11): 439-444. doi: 10.1016/0166-2236(93)90070-3

42. Chen M, Xia W. Proteomic profiling of plasma and brain tissue from Alzheimer's disease patients reveals candidate network of plasma biomarkers. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76(1): 349-368. doi: 10.3233/JAD-200110

43. Kaur G, Levy E. Cystatin C in Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci.* 2012; 5: 79. doi: 10.3389/fnmol.2012.00079

44. Shen L, Liao L, Chen C, Guo Y, Song D, Wang Y, et al. Proteomics analysis of blood serums from Alzheimer's disease patients using iTRAQ labeling technology. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56: 361-378. doi: 10.3233/JAD-160913

45. Cristóvão JS, Gomes CM. S100 proteins in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2019; 13. doi: 10.3389/fnins.2019.00463

Сведения об авторах

Локтюшов Евгений Владимирович – научный сотрудник лаборатории новых методов в биологии, Институт биологического приборостроения с опытным производством Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», e-mail: zhenyaloktushov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2028-1789>

Литус Екатерина Андреевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории новых методов в биологии, Институт биологического приборостроения с опытным производством Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»; e-mail: ealitus@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7459-6295>

Дерюшева Евгения Игоревна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории новых методов в биологии, Институт биологического приборостроения с опытным производством Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», e-mail: janed1986@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6213-2784>

Information about the authors

Eugene V. Loktushov – Research Officer at the Laboratory of New Methods in Biology, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences, e-mail: zhenyaloktushov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2028-1789>

Ekaterina A. Litus – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of New Methods in Biology, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences, e-mail: ealitus@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7459-6295>

Evgeniya I. Deryusheva – Cand. Sc. (Phys.-Math.), Senior Research Officer at the Laboratory of New Methods in Biology, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences, e-mail: janed1986@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6213-2784>

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии».