

Изучение производных 3,4-диметоксикоречной кислоты как потенциальных ингибиторов фибриллизации альфа-синуклеина**Научный руководитель – Муронец Владимир Израилевич****Медведева Мария Витальевна***Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: maryshick@mail.ru

α -синуклеин (α -Syn) - растворимый пресинаптический белок. Агрегация α -Syn с образованием олигомерных и фибриллярных форм ассоциирована с деградацией дофаминэргических нейронов чёрной субстанции головного мозга при болезни Паркинсона[3]. Патологически болезнь характеризуется образованием крупных белковых агрегатов, так называемых телец Леви, в цитоплазме нейронов, одним из главных компонентов которых являются фибриллы α -синуклеина[3]. Тельца Леви - это один из основных патологических и диагностических признаков болезни Паркинсона. Поиск веществ, способных предотвратить или уменьшить степень агрегации α -Syn, конвертировать олигомеры и фибриллы α -Syn в менее токсичные формы, потенциально может помочь в разработке лекарств против болезни Паркинсона. Так, было показано, что низкомолекулярный полифенол природного происхождения куркумин может выступать как терапевтический агент для многих нейродегенеративных заболеваний, в том числе и для болезни Паркинсона[2]. Однако нестабильность и плохая растворимость куркумина затрудняют производство лекарственных средств на его основе. Интересно, что производные гидроксикоречных кислот, включая «половинку» молекулы куркумина, только без метильной группы, 3,4-диметоксикоречную кислоту (3,4-DMCA), содержатся в кофейных зёрнах. 3,4-DMCA и феруловая кислота представляют особый интерес, поскольку они были обнаружены в плазме крови человека после употребления кофе[1].

Мы изучили действие производных феруловой кислоты на фибриллизацию и олигомеризацию α -Syn и среди использованных соединений обнаружили ингибиторную активность у 2-метокси-4-ацетомитоксикоречной (3M4AC), 3,4-DMCA и феруловой кислот. 3M4AC и феруловая кислоты оказались наиболее эффективными потенциальными ингибиторами *in vitro* фибриллизации α -Syn и спонтанной агрегации мутантной формы α -Syn A53T при добавлении “затравки”, уже сформированных фибрилл α -Syn. Было показано, что устойчивость фибрилл α -Syn к протеолизу протеиназой К, выращенных в присутствии производных 3M4AC, 3,4-DMCA и феруловой кислоты, уменьшалась.

Для оценки изменений в структуре мы проанализировали содержание различных вторичных структур методом кругового дихроизма: у фибрилл α -Syn, выращенных в присутствии выбранных производных гидроксикоречных кислот, снижается количество β -слоев и увеличивается содержание неупорядоченной структуры по сравнению с контрольными фибриллами. Структуры фибрилл и агрегатов α -Syn, выращенных в присутствии выбранных соединений, были исследованы с помощью электронной микроскопии.

Цитотоксичность потенциальных ингибиторов проверялась тестом с использованием резазурина на клеточной линии нейробластомы человека SH-SY5Y.

Источники и литература

- 1) Nagy K. First identification of dimethoxycinnamic acids in human plasma after coffee intake by liquid chromatography-mass spectrometry // J Chromatogr A. 2011.

- 2) Nath Jha N. Effect of curcumin analogs on α -synuclein aggregation and cytotoxicity // Nature. 2016.
- 3) Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's Disease // Cold Spring Harb Perspect Med. 2012.