ЕВРОПЕЙСКИ СЪЮЗ
ЕВРОПЕЙСКИ ФОНД ЗА РЕГИОНАЛНО РАЗВИТИЕ

ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА
НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ ЗА ИНТЕЛИГЕНТЕН РАСТЕЖ

РП 9

Нови инхибитори на ацетилхолинестеразата с природен произход, открити чрез *in silico* методи

Марияна Атанасова

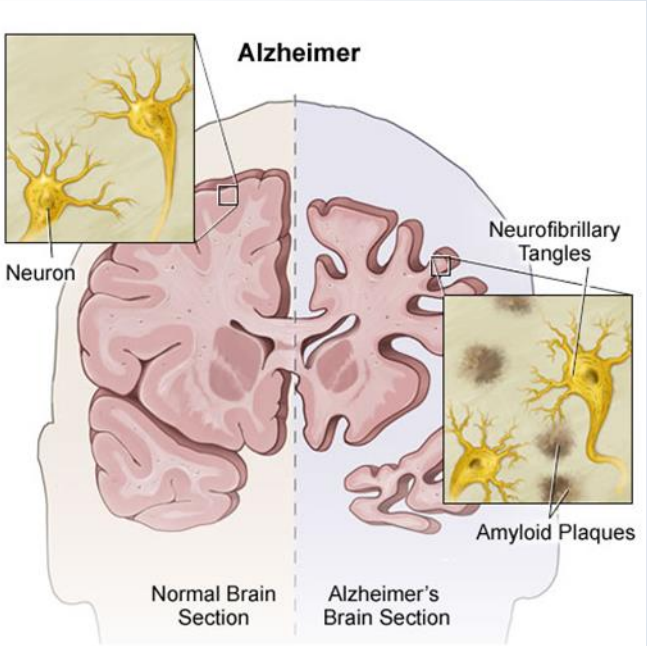
Лаборатория по лекарствен дизайн и биоинформатика
Фармацевтичен факултет, МУ - София

http://www.ddg-pharmfac.net

ИКТ

Болест на Алцхаймер

Невродегенеративно заболяване, което се характеризира с прогресивна и необратима загуба на неврони



Патологични белези:

- Екстрацелуларни плаки от амилоид-бета (Aβ) пептид

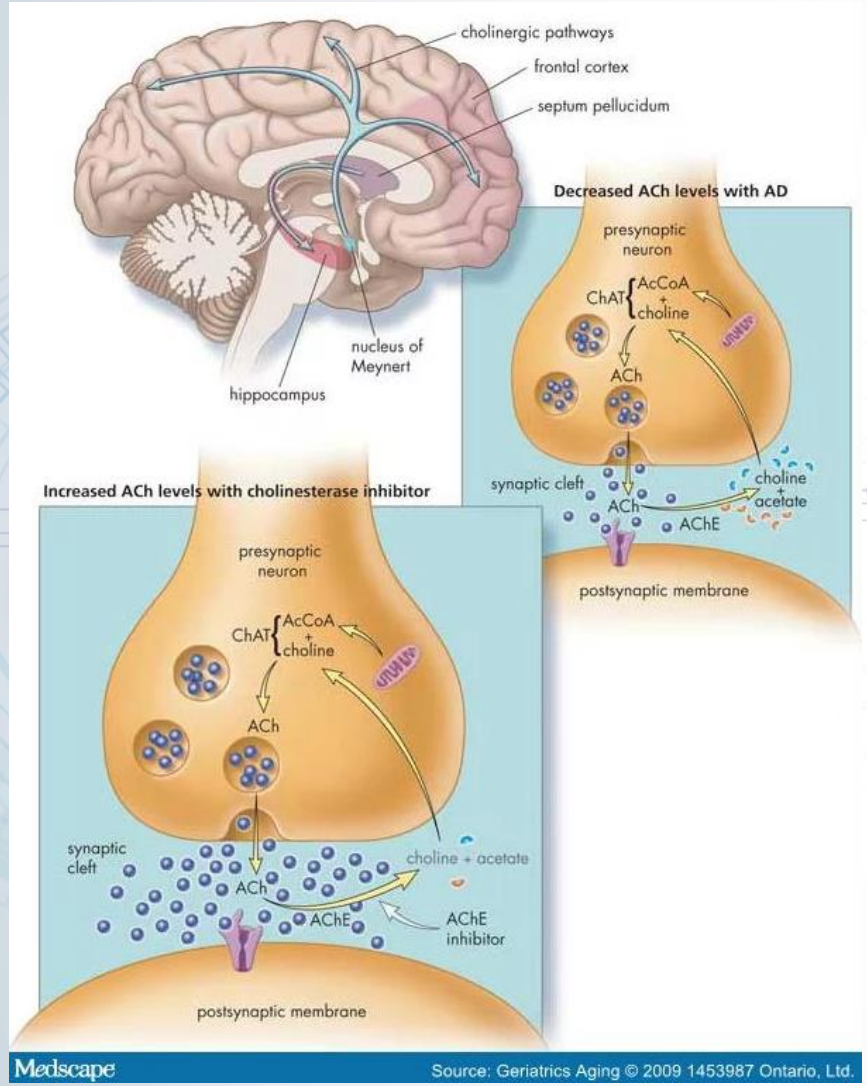
- Вътреклетъчни неврофибриларни възли, от хиперфосфорилиран τ (тау) протеин

Симптоми:

- нарушение в паметта и познавателната способност

- дезориентация, затруднения в комуникацията, храненето и движенията

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.



Ниски нива на невротрансмитера ацетилхолин (АХ)

⇓

Периодично забравяне

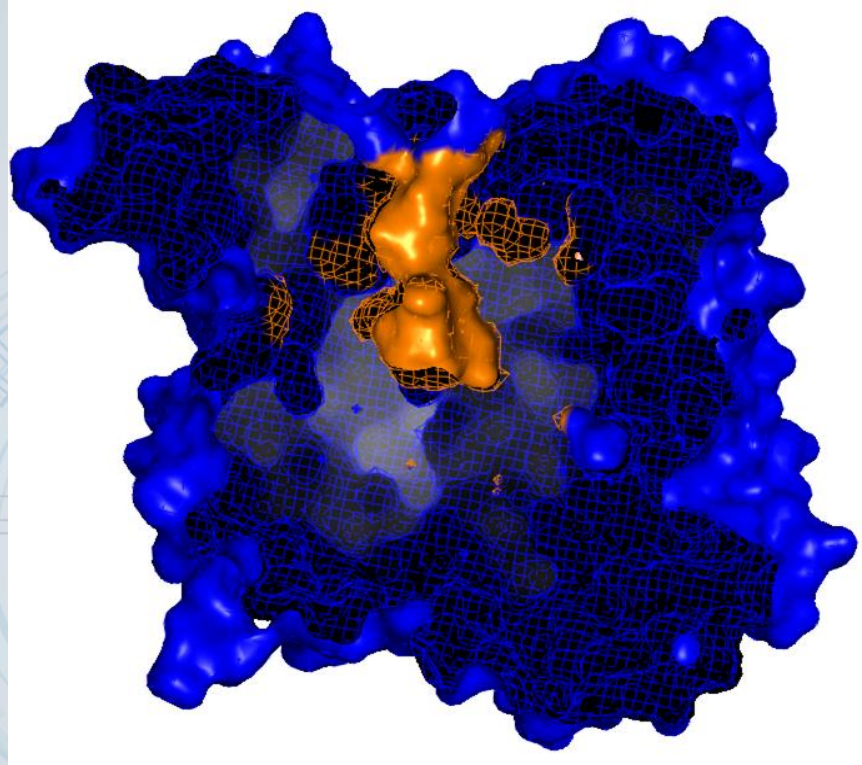
⇒ **Увеличаването на нивата на АХ ще подобри когнитивните способности**

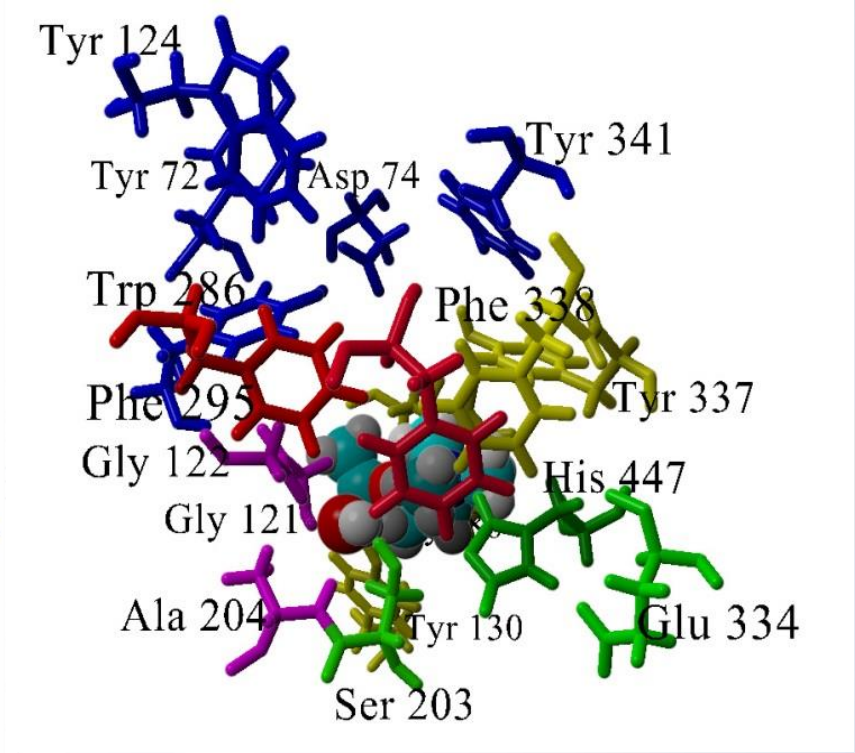
Ацетилхолинестеразата (АХЕ) разгражда АХ на холин и ацетат

⇒ **Инхибирането на AChE ще повиши нивата на АХ**

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Ацетилгхолинестераза (AXE)



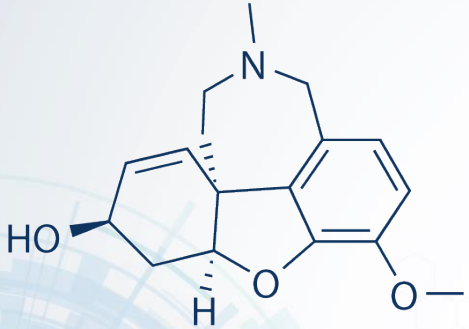


Мястото на свързване върху човешка ацетилхолинестераза

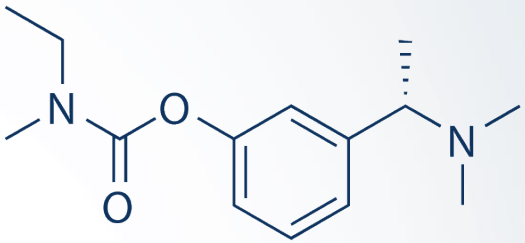
Каталитичен център – в зелено, анионен – в жълто, ацилен – в червено, оксианионен – в цикламено и периферен анионен – в синьо
Инхибитор галантамин – в елементно оцветени топки

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

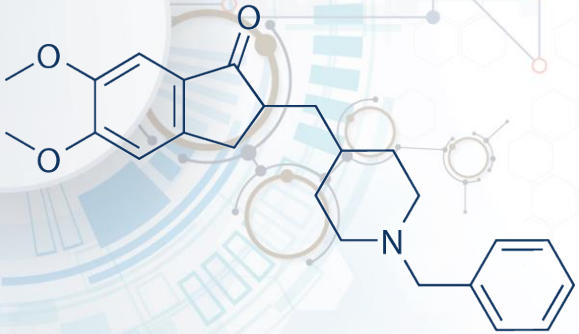
Инхибитори на АХЕ



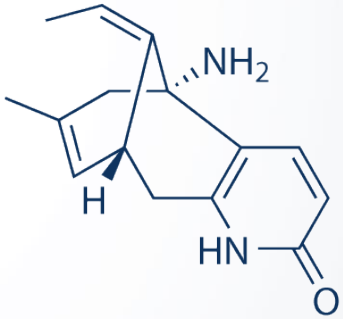
галантамин – алкалоид във *видовете Galanthus and Lycoris*



ривастигмин – компютърно моделиран от природния инхибитор на АХЕ физистигмин



донепезил – синтетично лекарство



хюперзин А – природно съединение от китайското растение Huperzia serrate; лекарство в Китай , хранит. добавка в САЩ

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Цел и задачи

Цел: Откриване на нови инхибитори с природен произход и афинитет към AXE

Задачи:

1. **Събиране на бази данни природни съединения**
2. **Виртуално скриниране чрез молекулен докинг**
3. **Прилагане на ADME филтри**
4. **Оценяване на стабилността на комплексите между хитовото съдениение и AXE чрез молекулна динамика**
5. **Избор и закупуване на съединения за имерване на анти-AXE активност**

ИКТ

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Collected molecules	
↓ 150 000	
Virtual Screening	Molecular Docking
↓	
BBB permeability	SwissADME server
↓ 40 613	
ADME	SwissADME server: 5 Druglikeness filters GI Absorption, PAINS, Leadlikeness
↓ 8 315	
Visual Inspection	Distance, position
↓ 215	
HITS	Vendors, score
↓ 32	
MD simulations	Molecular Dynamics

ИКТ

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

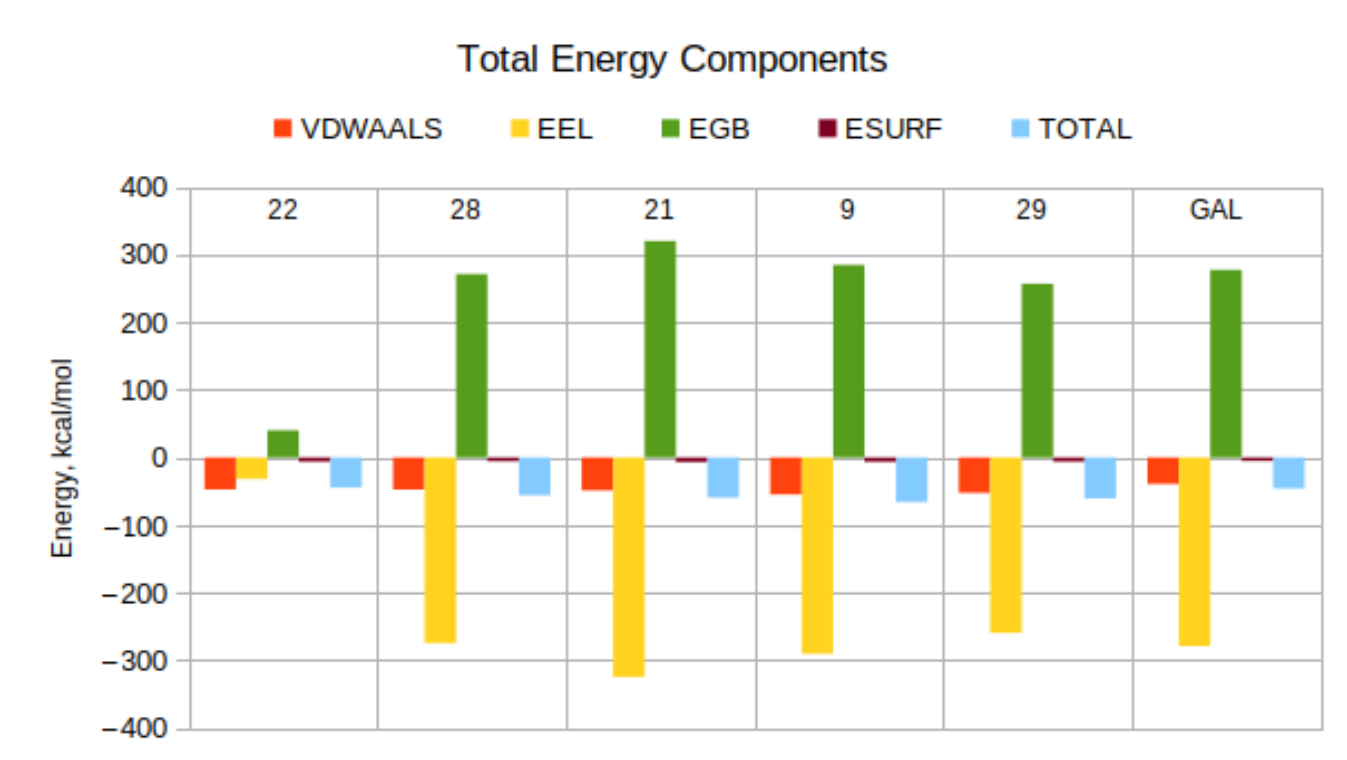
Резултати

Compund	ChemPLP	$\Delta H_{solv, avrg}$, kcal/mol	ChemPLP + $\lvert\Delta H_{solv, avrg}\rvert$	IC_{50}, mM	ABTS (%)
5	85.0500	−30.8296	115.8796	>10	na
9	85.9159	−65.8063	151.7222	1.8 ± 0.75	6.43 ± 0.85
16	76.7413	−45.8669	122.6082	na	95.82 ± 0.21
17	82.7631	−34.3182	117.0813	>10	na
18	79.0189	−41.3130	120.3319	na	na
21	82.7599	−59.1422	141.9021	1.2 ± 0.19	34.68 ± 1.27
22	84.6421	−44.4386	129.0807	0.39 ± 0.16	na
25	77.6389	−42.3505	119.9894	na	na
28	73.5909	−55.8388	129.4297	0.62 ± 0.14	70.55 ± 0.85
29	77.5505	−60.2032	137.7537	5.7 ± 3.50	80.94 ± 0.94
GAL	72.1100	−45.5914	117.7014	0.002 ± 0.0003	
BHT					92.38 ± 0.21

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Приноси на общата енергия на свързване, получена от анализ на траекториите от МД



VDWAALS –ван дер Ваалс

EEL – елестростатична

EGB – полярни взаим-я в солватационния принос

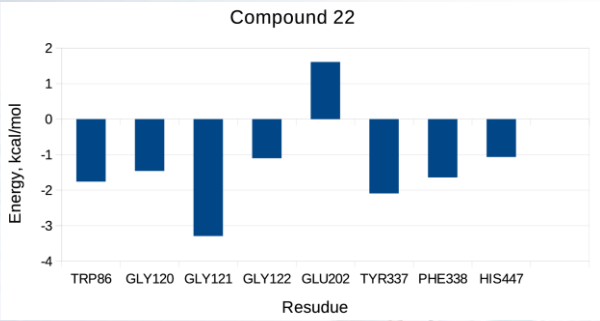
ESURF – неполярни взаим-я в солватационния принос

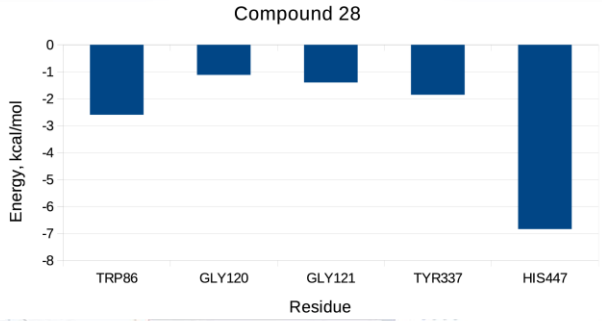
ИКТ

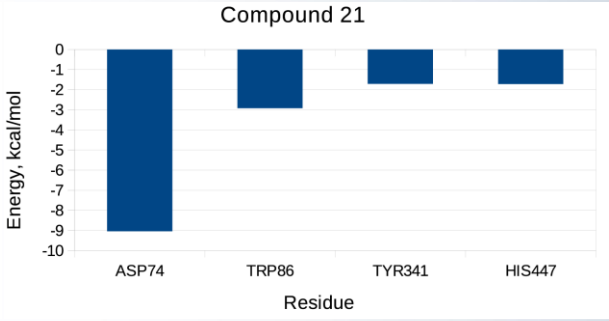
Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

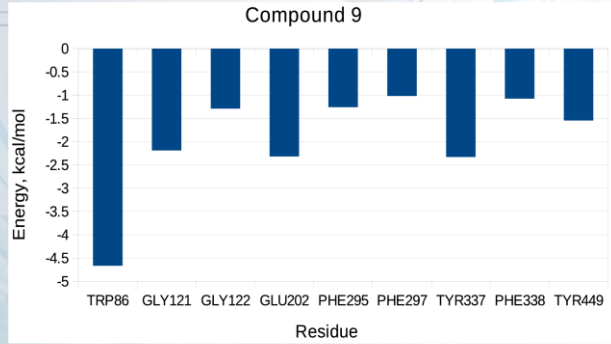
Резултати

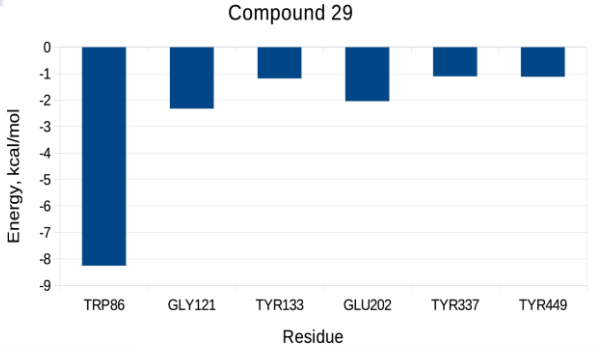
Приноси на аминокиселинните остатъци към общата енергия

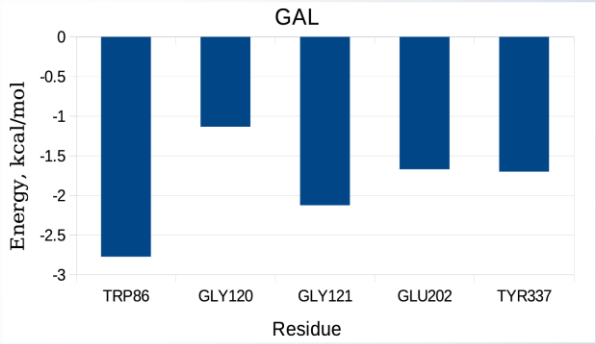








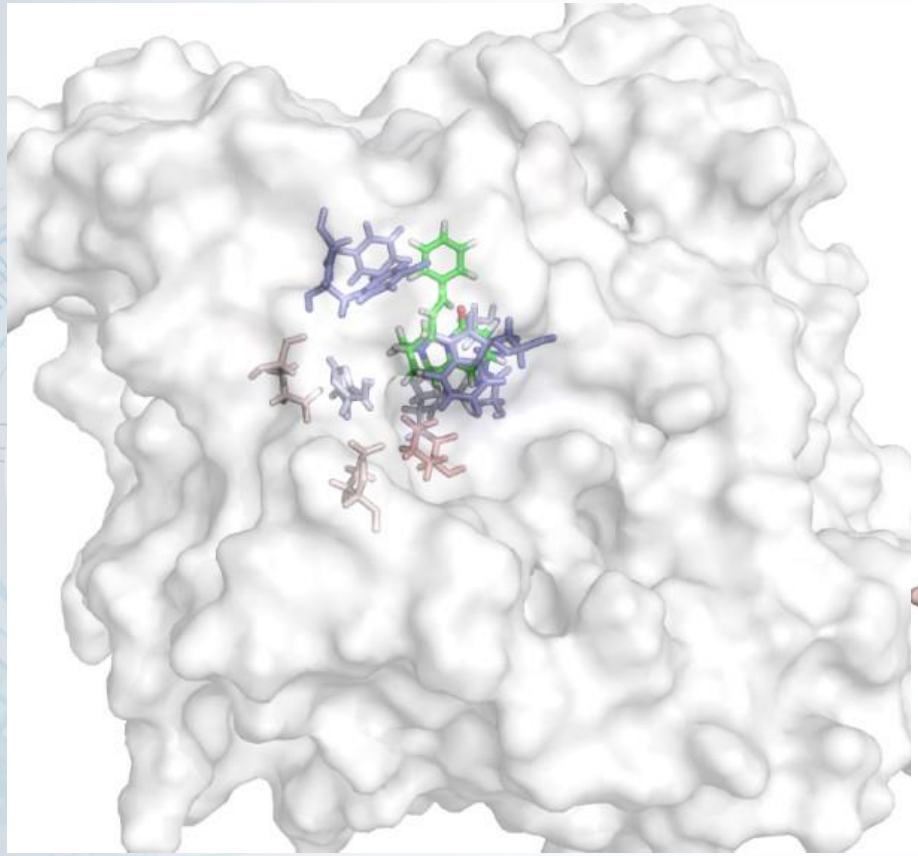


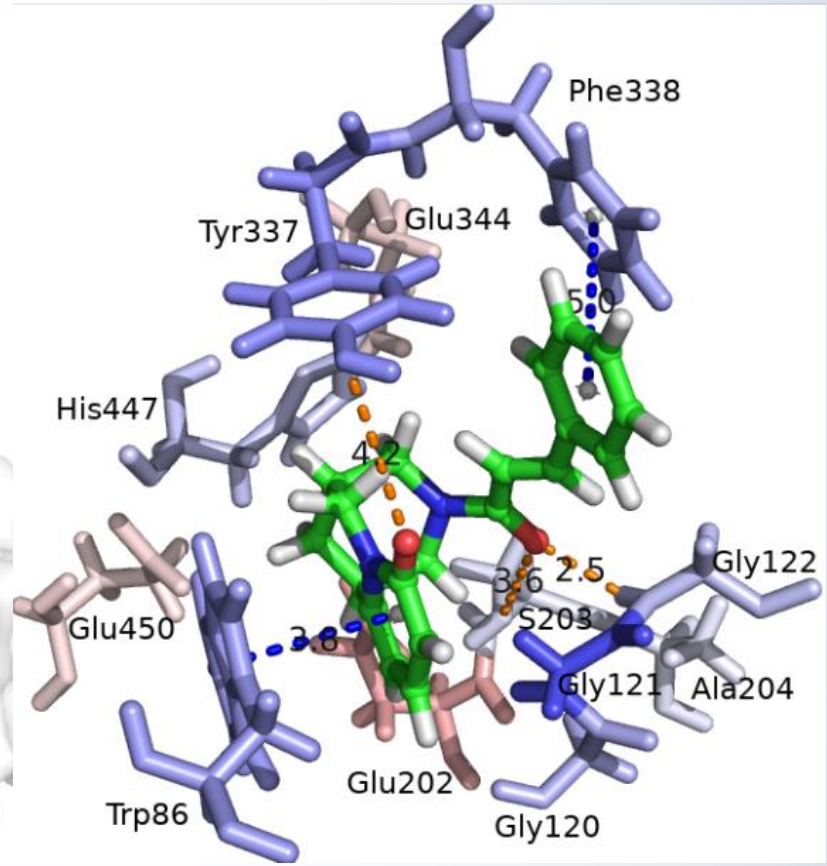


Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Междумолекулни взаимодействия на съединение **22** в 329.8 ns





водородни връзки - — — —

π–π и π–p контакти - — — —

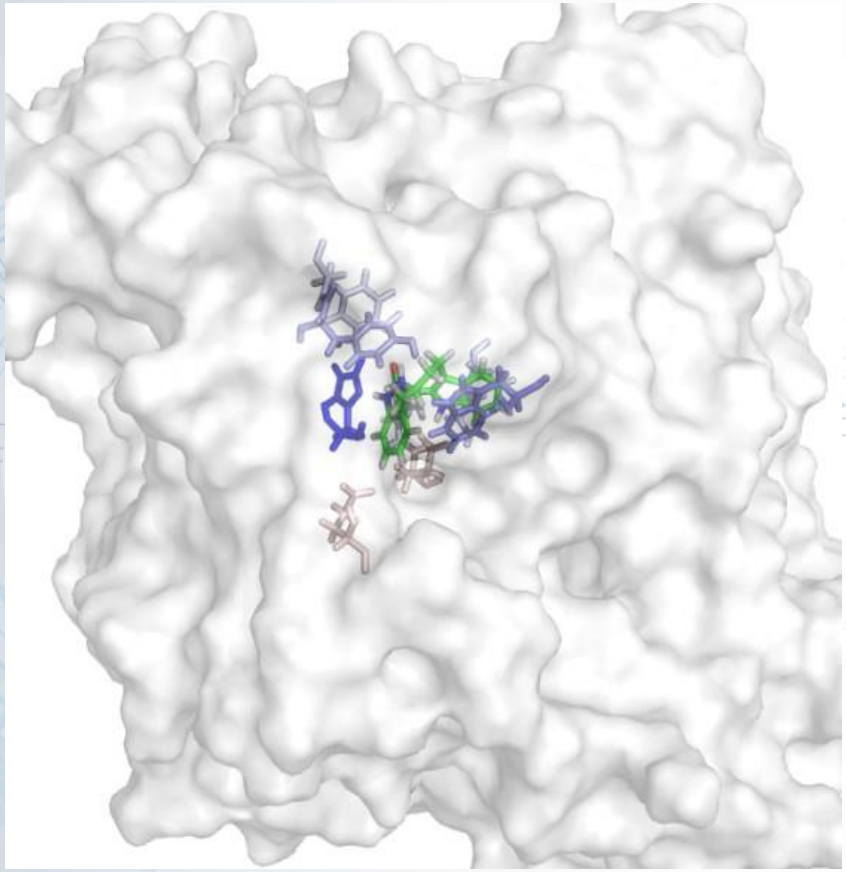
катион–π - — — —

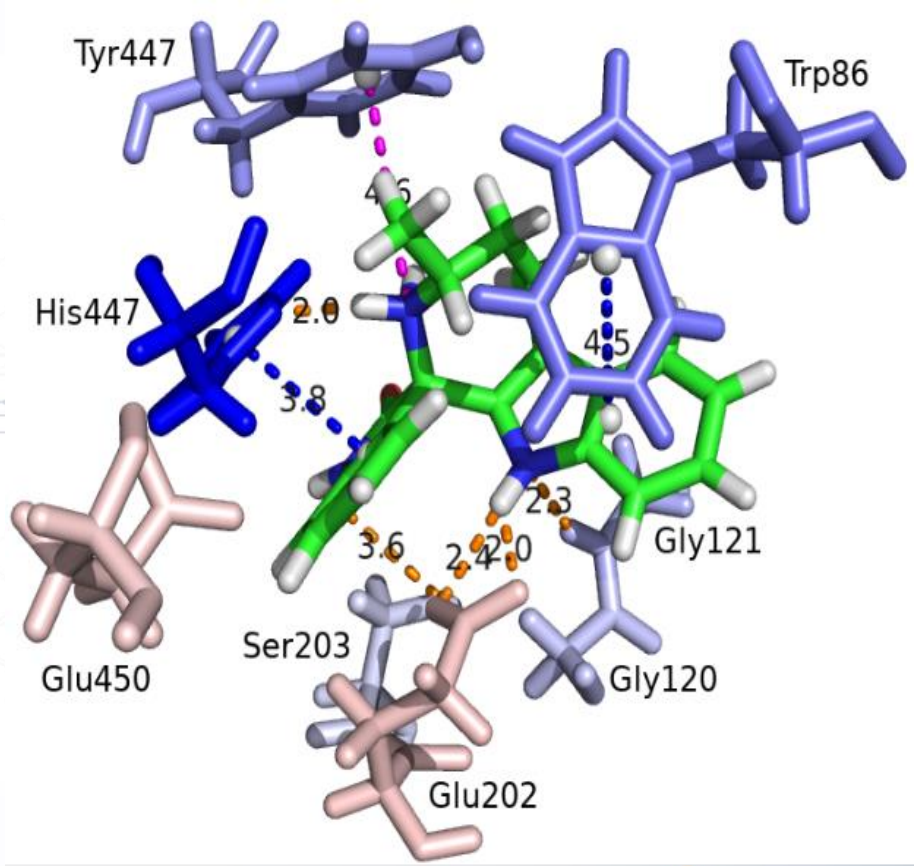
солеви мост - — — —

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Междумолекулни взаимодействия на съединение **28** в 486.4 ns





водородни връзки - — — —

π–π и π–p контакти - — — —

катион–π - — — —

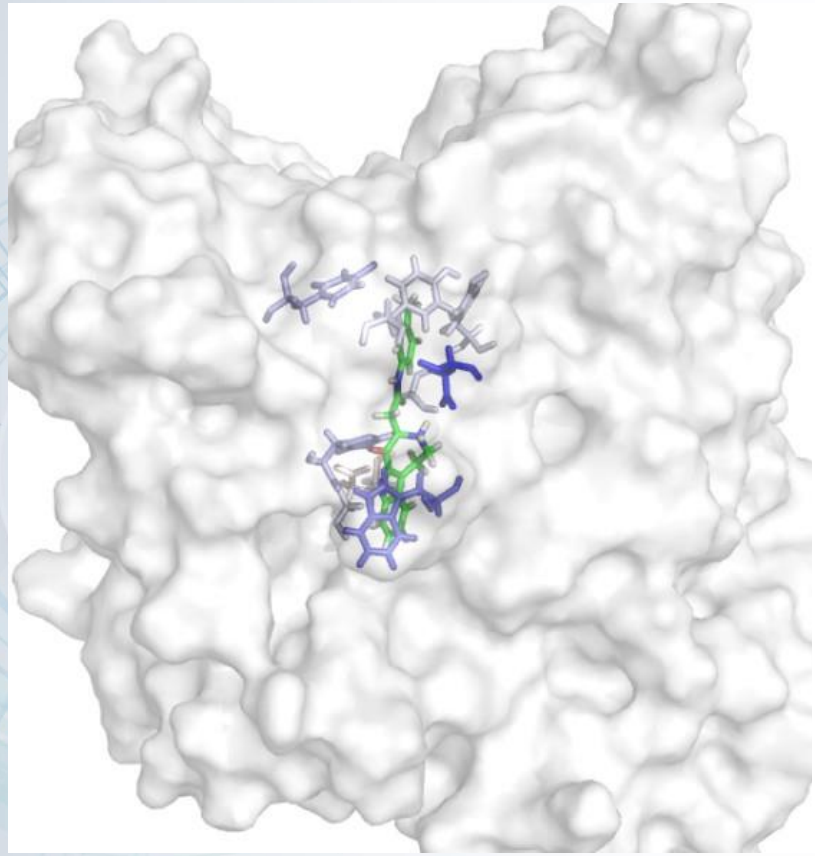
солеви мост - — — —

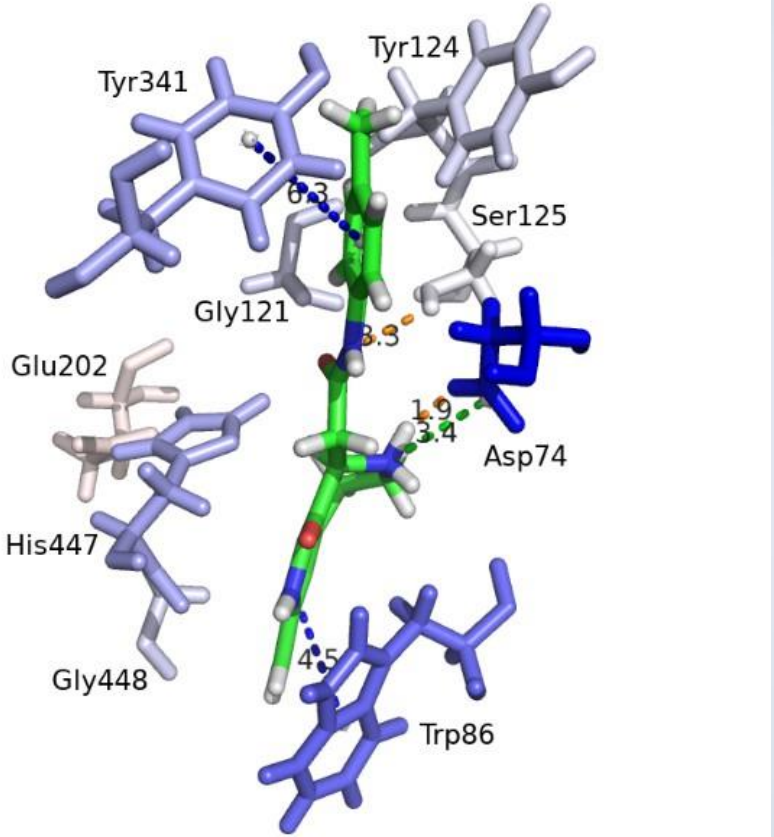
ИКТ

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Междумолекулни взаимодействия на съединение **21** в 988.4 ns





водородни връзки - - - -

π–π и π–p контакти - - - -

катион–π - - - -

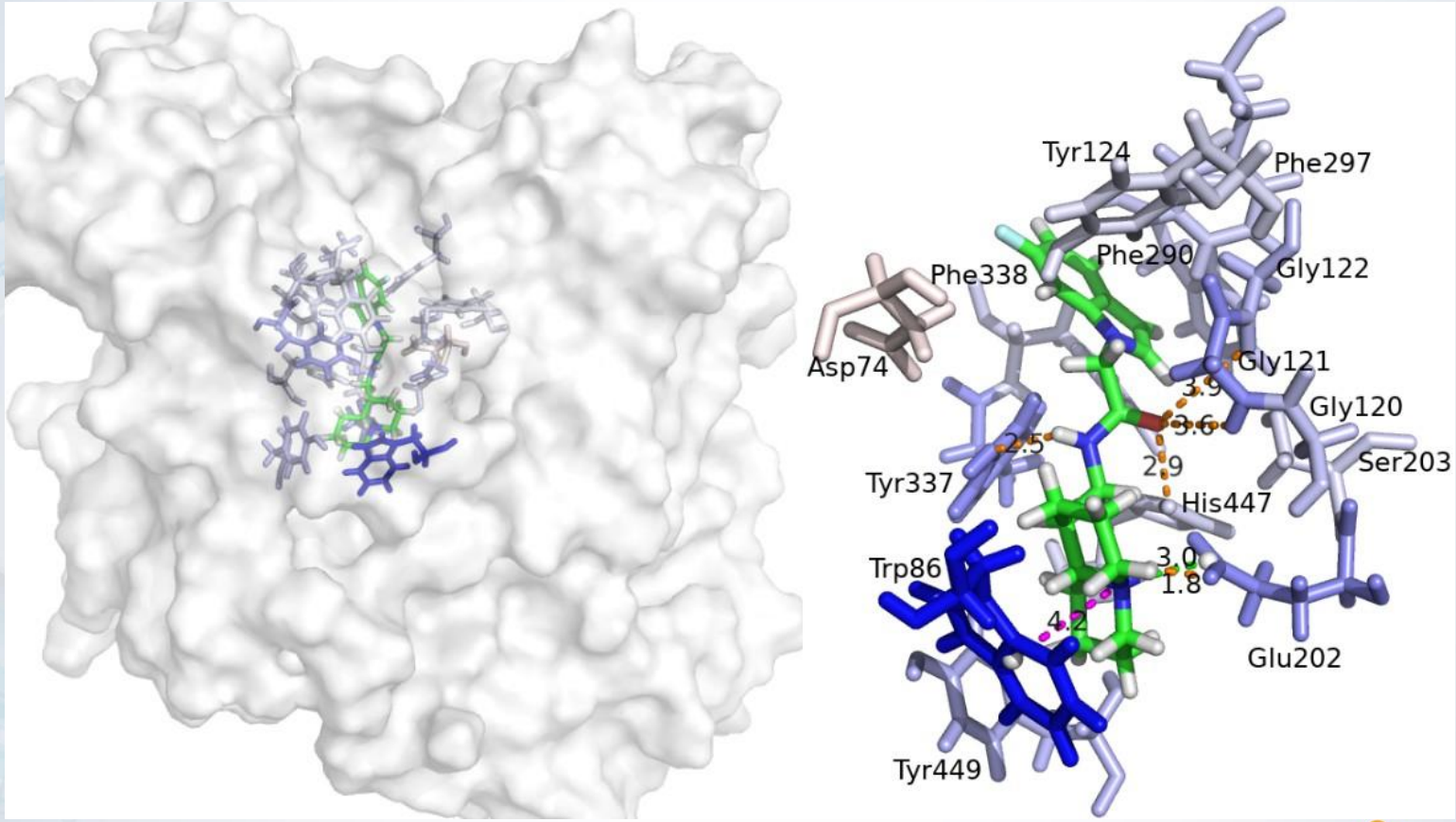
солеви мост - - - -

ИКТ

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Междумолекулни взаимодействия на съединение **9** в 557.6 ns



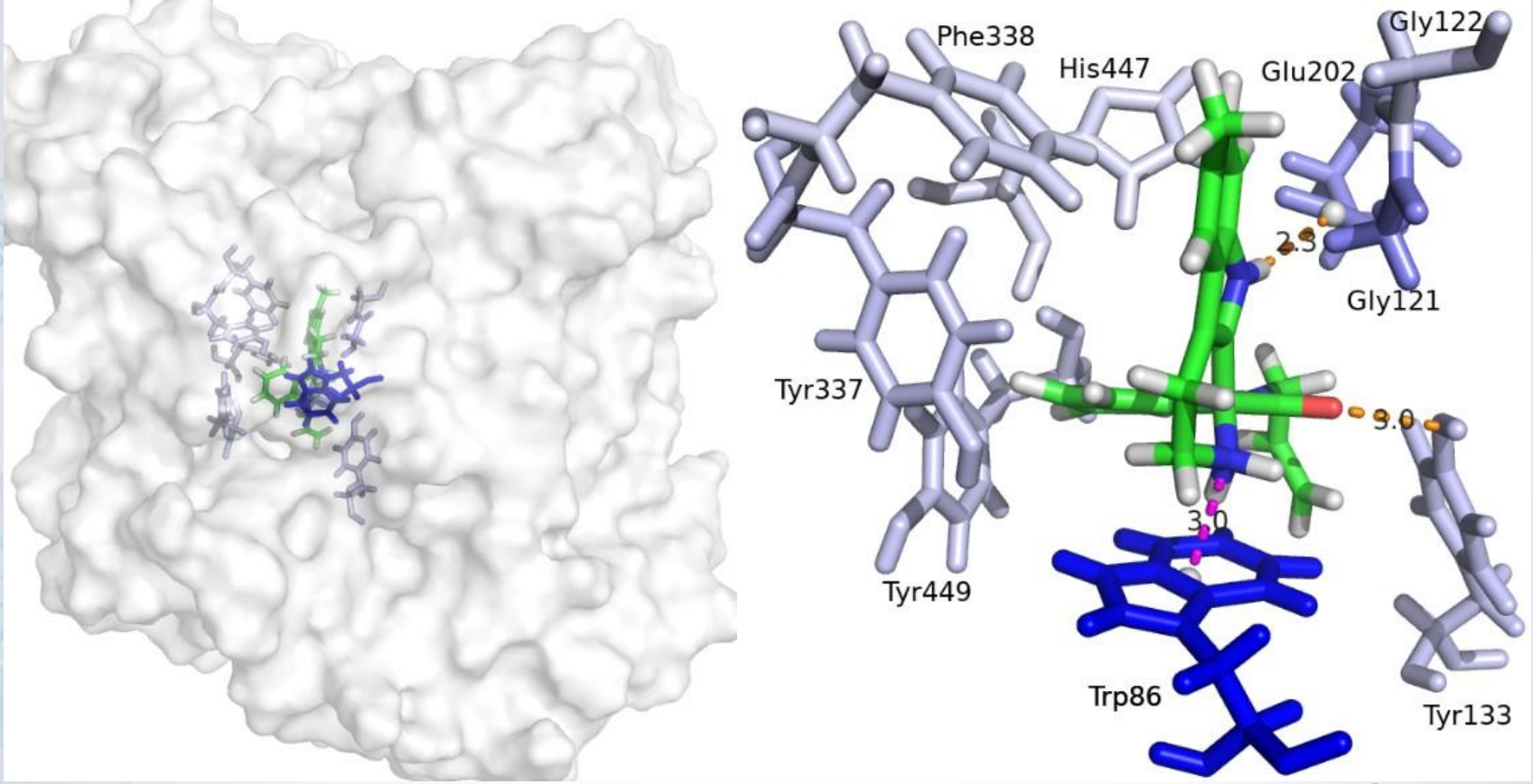
водородни връзки - катион–π -

π–π и π–p контакти - солеви мост -

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Междумолекулни взаимодействия на съединение **29** в 654.8 ns



водородни връзки - ▬ ▬ ▬

π–π и π–p контакти - ▬ ▬ ▬

катион–π - ▬ ▬ ▬

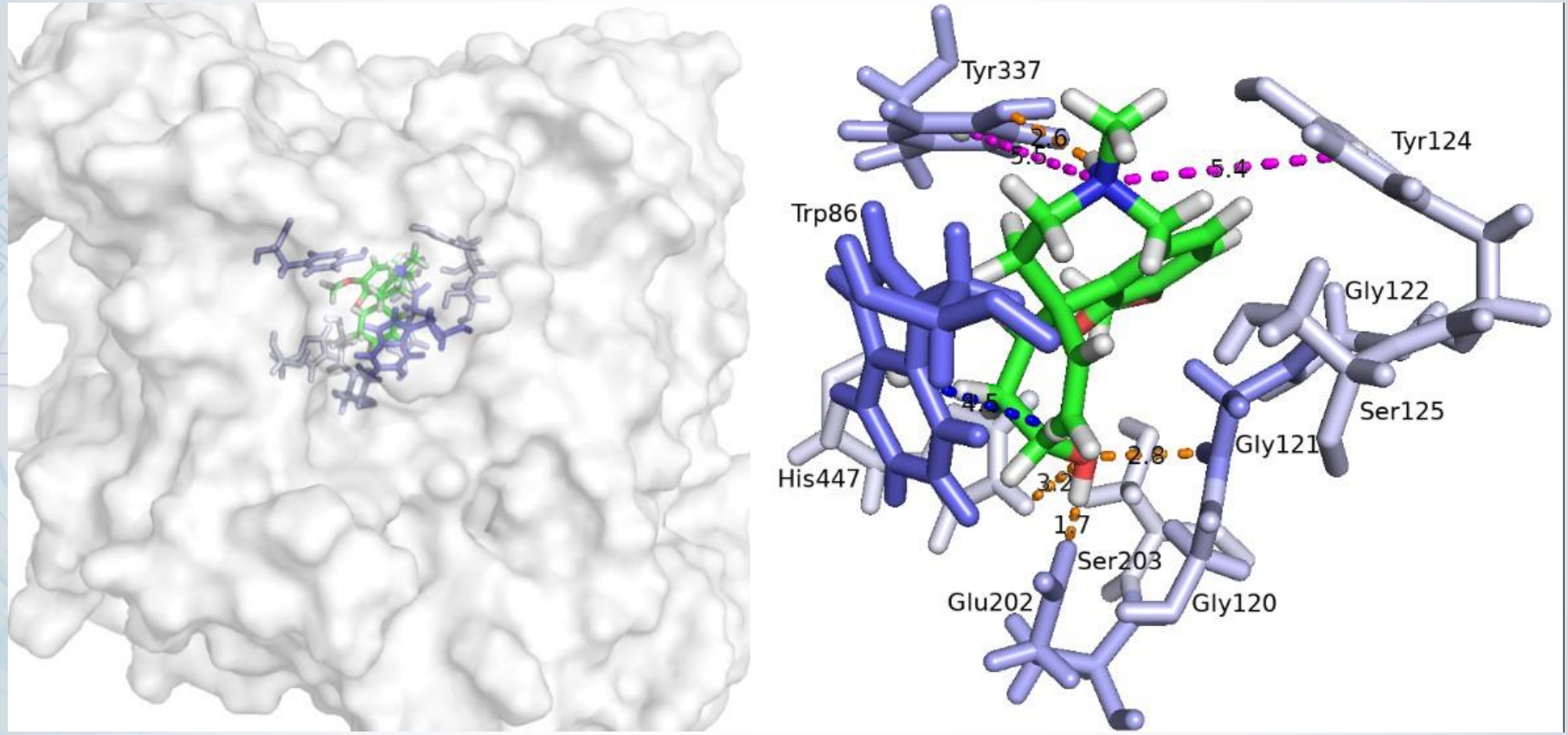
солеви мост - ▬ ▬ ▬

ИКТ

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Резултати

Междумолекулни взаимодействия на GAL в 346.8 ns



водородни връзки - — — —

π–π и π–p контакти - — — —

катион–π - — — —

солеви мост - — — —

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Изводи

- Открити са 5 нови инхибитора на АХЕ с природен произход чрез многостъпков виртуален скрининг.
- Две съединения от тях (**28** и **29**) проявяват значителна антиоксидантна активност.
- Открито е едно съединение (**16**), което няма анти-АХЕ активност, но проявява антиоксидантна активност, по-висока от тази на положителната контрола бутилхидрокситолуен (BHT).
- Определени са структурните свойства на новооткритите инхибитори, отговорни за анти-АХЕ им активност. Това са четвъртичната амониева група на **9**, **21**, **22** и **29**, амидната група в страничната верига (линкъра), и хинолизидиновия остатък на **9**.

Резултатите са публикувани в: **Atanasova M, Dimitrov I, Ivanov S, Georgiev B, Berkov S, Zheleva-Dimitrova D, Doytchinova I. Virtual screening and hit selection of natural compounds as acetylcholonesterase inhibitors. Molecules 2022, 27, 3139.**

Проект BG05M2OP001-1.001-0003 „Център за върхови постижения по Информатика и информационни и комуникационни технологии“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

Финансиране

Grant D-78/2018, Council on Medical Science, Medical University of Sofia

Grant DN 03/9/2016, National Science Fund, Bulgaria Ministry of Education and Science

Grant BG05M2OP001-1.001-0003/2018
Centre of Excellence on Informatics and Information and Communication Technologies,
Bulgarian Ministry of Education and Science