

Abstrakt

Obecnie odkryto pięć leków oraz potencjalnych inhibitorów na chorobę Alzheimera (AD), jednak kompletne leczenie jest wciąż niedostępne. Dlatego znalezienie efektywnych leków na chorobę Alzheimera jest w kręgu zainteresowań. Kandydaci na leki zostali zidentyfikowani na podstawie głównie trzech hipotez zawierających cholinergiczną, tau oraz hipotezę kaskady amyloidowej. Wiele ostatnich dowodów eksperymentalnych wspierają ostatnią hipotezę postulującą, że choroba Alzheimera spowodowana jest agregacją wewnątrzkomórkowych peptydów A β , które przyjmują przede wszystkim dwie formy A β ₄₀ i A β ₄₂. Ponadto, monomery A β nie są toksyczne, podczas gdy oligomery są bardziej toksyczne niż dojrzałe włókna.

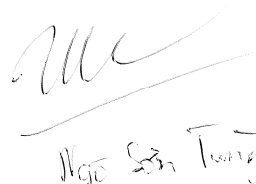
Obecnie wspomagane komputerowo projektowanie leków staje się jedną z najbardziej skutecznych metod uzupełniających eksperymenty w celu sprawdzenia potencjalnych kandydatów na leki na różne choroby. Naszym głównym celem jest wykorzystanie tej metody do znalezienia nowych inhibitorów na AD w oparciu o hipotezę kaskady amyloidowej. Z bazy danych wietnamskich produktów naturalnych Dracorubin, Taraxerol, Taraxasterol, Hinokiflavone i Diosgenina zostały zidentyfikowane jako dobrzy kandydaci do blokowania agregacji A β . Stosując metodę QSAR wykazano, że związki te spełniają wymagania farmakologiczne dla leku, takie jak wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i toksyczność. Nasze badania *in silico* i *in vitro* wykazały, że witamina K3 pochodna VK3-9 może zapobiec powstawaniu płytek A β i nie powoduje uszkodzenia komórek.

Z bazy danych wszystkich możliwych leków doustnych zidentyfikowaliśmy propafenon, lek przeciw arytmii, jako obiecującego kandydata do leczenia choroby Alzheimera. Badanie przesiewowe przeprowadzono w oparciu o kryterium, że potencjalne leki AD powinny mieć wysokie podobieństwo do kurkuminy, która znajduje się w II fazie prób klinicznych.

Pokazaliśmy, że zgodnie z eksperymentem, powinowactwo wiązania kurkuminy do A β jest większe niż niesteroidowych leków przeciwzapalnych, naproksenu i ibuprofenu. Zostało dostrzeżone, że pierścienie aromatyczne odgrywają kluczową rolę w stabilności kompleksów A β -ligand. Oddziaływanie van der Waalsa dominuje nad oddziaływaniem elektrostatycznym w wiązaniu liganda.

Dokowania molekularne, MM-PBSA oraz perturbacje energii swobodnej zostały wykorzystane do oszacowania wiązania energii swobodnej. Monomery A β i włókna zostały wykorzystane jako cele do opracowywania leków. Podsumowując, nasze wyniki *in silico* są zgodne z dostępnymi wynikami eksperymentalnymi.

Warszawa, 01.09.2015



Ngoc Son Tung