

**Ингибирование агрегации прионного белка PrP соединениями на основе  
коричной кислоты**

**Тишина Софья Андреевна**

*Студент (специалист)*

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

*E-mail: sofip94@gmail.com*

Патологическая агрегация прионного белка (PrP) приводит к нейродегенеративным амилоидным заболеваниям, таким как фатальная семейная бессонница, скрейпи, куру и другим. Эти заболевания трудно диагностируются на ранних стадиях, и перспективным способом предотвращения их развития является ингибирование агрегации прионного белка с помощью низкомолекулярных лигандов. Некоторые природные соединения, например, куркумин и некоторые флавоноиды, обладают антиагрегационным эффектом. Целями нашей работы были поиск новых молекул, обладающих эффективным защитным действием на моделях *in vitro* и *in vivo*.

На основании литературных данных и *in silico* моделирования методом докинга был предсказан сайт связывания, в который докировали соединения из базы данных KEGG. На основании рассчитанных констант связывания были отобраны 9 соединений - производные коричной кислоты, некоторые из которых входят в состав кофе и прополиса.

Амилоидные агрегаты прионного белка нерастворимы; их формированию предшествует образование олигомеров. Эффективность действия лигандов исследовали путем изменения размера образующихся частиц методом динамического лазерного светорассеяния, оценки наличия амилоидной структуры при связывании флуоресцирующего красителя тиофлавина Т и анализа выживаемости клеток нейробластомы в присутствии прионного белка и изучаемых соединений, а также проанализировали токсичность лигандов *с помощью МТТ-теста (оценки метаболической активности клеток)*. Этими методами был показан антиагрегационный эффект некоторых производных коричной кислоты, а также найдена связь между положением, размером заместителя в коричной кислоте и связыванием с белком. Так, мы предполагаем из полученных нами результатов, что ацетамидоксигруппа в четвертом положении препятствует агрегации приона, а наличие заместителей в пятом и объемных заместителей в четвертом положениях затрудняет связывание белка с лигандом.

Таким образом, нами была подтверждена пригодность предлагаемых биоинформатических и экспериментальных подходов для поиска соединений, оказывающих профилактическое или лечебное действие в случае прионовых нейродегенеративных заболеваний, а также найдены новые эффективные соединения, предотвращающие амилоидогенную трансформацию прионов.

Исследования поддержаны грантом РФФИ №14-08-01122.

**Слова благодарности**

Хотелось бы выразить искреннюю признательность и благодарность моему научному руководителю Стройловой Юлии Юрьевне и Муронцу Владимиру Израилевичу за помощь на всех этапах выполнения данного исследования, советы и ценные замечания. А также Семенюку Павлу Игоревичу и Стройлову Виктору за помощь в освоении методов компьютерного моделирования лиганд-белок взаимодействий. Большое спасибо Вам!