

In vitro и in silico исследования характера взаимодействия артемизинина с сывороточным альбумином человека

Научный руководитель – Тирацуйян Сусанна Гургеновна

Гиносян Сирануш Вагановна

Аспирант

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра медицинской биохимии и биотехнологии, Ереван, Армения

E-mail: siranush.ginosian.93@mail.ru

Артемизинины принадлежат к семейству вторичных метаболитов лекарственного растения *Artemisia annua* с уникальной структурой - сесквитерпеновых лактонов. Артемизинины проявляют антиоксидантную, противовоспалительную, антиканцерогенную, иммуномодулирующую, противомикробную, антигельминтную, антивирусную и другие активности [4]. *In silico* нами было показано, что артемизинин связывается с лиганд-связывающим доменом глюкокортикоидного рецептора в тех же сайтах, что и дексаметазон [3]. Однако точные молекулярные мишени и механизмы их действия, равно как и фармакокинетика, недостаточно изучены [1, 4]. Фармакокинетика биологически активных и лекарственных соединений в значительной мере зависит от их связывания с транспортными белками крови, и в первую очередь с альбумином, играющим ключевую роль в транспорте, распределении, обмене веществ и экскреции молекул лекарственных средств [2].

В настоящей работе исследован характер взаимодействия между сывороточным альбумином человека и артемизинином методами спектрального поглощения, флуоресценции и молекулярного докинга.

Показано, что в присутствии артемизинина наблюдаются изменения УФ-поглощения сывороточного альбумина человека, сопровождающиеся смещением в длинноволновую область, что свидетельствует об их взаимодействии. Показано тушение флуоресценции белка без смещения длины волны эмиссии, коррелирующее с концентрацией артемизинина. Это указывает на то, что тушение осуществляется посредством одного механизма. Флуоресцентный анализ смеси триптофана с артемизинином выявил уменьшение пика флуоресцентной эмиссии триптофана без смещения длины волны и соответственно гидрофобности триптофанового окружения. Рассчитано количество сайтов и константа связывания. Результаты молекулярного докинга показали четыре основных сайта связывания артемизинина с сывороточным альбумином человека. Это - субдомен А первого домена (IA) с энергией связывания, равной -9,5 ккал/моль, субдомен В первого домена (IV) с энергией связывания -7,6 ккал/моль, субдомен А второго домена (IIA), субдомен А третьего домена (IIIA) с энергиями связывания -7,3 ккал/моль и -8,7 ккал/моль, соответственно (Рис. 1). При этом IIA и IIIA являются сайтами связывания лигандов различной природы.

Таким образом нами показаны структурные особенности взаимодействия артемизинина с сывороточным альбумином, что позволит также оптимизировать его фармакологическую активность.

Источники и литература

- 1) Dai Yi-Fei, et al. The pharmacological activities and mechanisms of artemisinin and its derivatives: a systematic review // Medicinal Chemistry Research. – 2017. – Т. 26. – №. 5. – С. 867-880.

- 2) Fanali Gabriella, et al. Human serum albumin: from bench to bedside // Molecular aspects of medicine. – 2012. – Т. 33. – №. 3. – С. 209-290.
- 3) Ginosyan S. V., Grabski H. V., Tiratsuyan S. G.. Insights on glucocorticoid receptor modulation through binding of artemisinin // Biolog. Journal of Armenia. – 2017. – Special issue (FEBS), Т. 1 (69). – С. 104-109.
- 4) Ho W. E. et al. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial // Pharmacology & therapeutics. – 2014. – Т. 142. – №. 1. – С. 126-139.

Иллюстрации

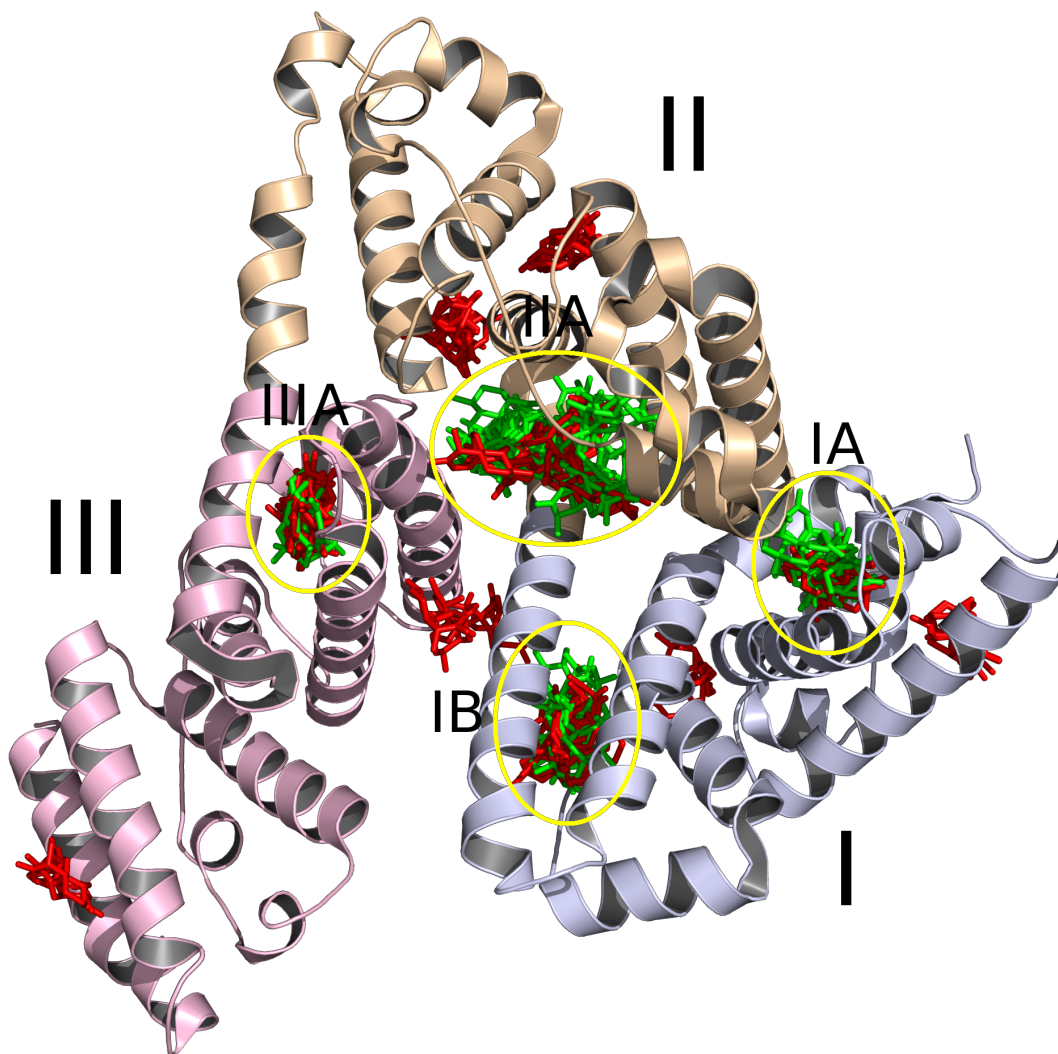


Рис. 1. Рис. 1. Результаты докинг анализа сывороточного альбумина человека с артемизинином. Римскими цифрами обозначены три домена сывороточного альбумина человека. Желтым кругом обозначены участки (IA, IB, IIA, IIIA) совпадения 2 программ по докингу: Autodock Vina (красный) и FlexAID (зеленый).