

ВЛИЯНИЕ ЛИГАНДОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА С β -АМИЛОИДНЫМ ПЕПТИДОМ

М.П. Шевелёва, Е.И. Дерюшева, Е.Л. Немашкалова, А.А. Вологжанникова,
В.А. Растрьгина, А.С. Казаков, С.Е. Пермяков, Е.А. Литус*

Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ
«Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., г.о. Серпухов, Пушкино, ул. Институтская, 7

Нарушение баланса между продукцией и выведением β -амилоидного пептида (А β) из центральной нервной системы (ЦНС) является ключевым звеном в патогенезе болезни Альцгеймера (БА). Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), являясь депо А β в периферическом кровотоке, способствует выведению А β из ЦНС. ЧСА переносит множество лигандов, потенциально способных оказывать влияние на взаимодействие ЧСА-А β . Аналогично это взаимодействие могут модулировать лиганды А β . В своей работе мы изучили влияние ряда низкомолекулярных лигандов ЧСА, а также некоторых регуляторных нейровоспалительных белков со сродством к А β на взаимодействие ЧСА с мономерной формой А β . Найденные нами *in vitro* эффекты согласуются с клиническими данными и данными, полученными на животных моделях, что демонстрирует применимость нашего подхода при поиске новых соединений для терапии и профилактики БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоидный пептид, человеческий сывороточный альбумин, белок-лигандные взаимодействия, белки S100

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-74-10072.

Для цитирования: Шевелёва М.П., Дерюшева Е.И., Немашкалова Е.Л., Вологжанникова А.А., Растрьгина В.А., Казаков А.С., Пермяков С.Е., Литус Е.А. Влияние лигандов на формирование комплекса человеческого сывороточного альбумина с β -амилоидным пептидом. *Биомедицина*. 2025;21(3): 144–148. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-144-148>

Поступила 15.04.2025

Принята после доработки 15.07.2025

Опубликована 10.09.2025

LIGAND EFFECTS ON THE FORMATION OF HUMAN SERUM ALBUMIN COMPLEX WITH β -AMYLOID PEPTIDE

Marina P. Shevelyova, Evgeniya I. Deryusheva, Ekaterina L. Nemashkalova,
Alisa A. Vologzhannikova, Victoria A. Rastrygina, Alexey S. Kazakov,
Sergei E. Permyakov, Ekaterina A. Litus*

Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research
of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Serpukhov Urban District, Pushchino, Institutskaya Str., 7

The imbalance between the production and clearance of β -amyloid peptide (A β) from the central nervous system (CNS) is a key factor in pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Human serum albumin (HSA), as a depot of A β in the peripheral blood, favors clearance of A β from the CNS. HSA carries a variety

of ligands that have the potential to affect the HSA-A β interaction. Similarly, this interaction can be modulated by A β ligands. In our work, we studied the influence of a number of low-molecular-weight ligands of HSA, as well as some regulatory neuroinflammatory proteins with affinity for A β , on HSA interaction with monomeric form of A β . The established *in vitro* effects are consistent with clinical data and those obtained in animal models, demonstrating the applicability of our approach in developing new compounds for AD treatment and prevention.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid peptide, human serum albumin, protein-ligand interactions, S100 proteins

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 20-74-10072.

For citation: Shevelyova M.P., Deryusheva E.I., Nemashkalova E.L., Vologzhannikova A.A., Rastrygina V.A., Kazakov A.S., Permyakov S.E., Litus E.A. Ligand Effects on the Formation of Human Serum Albumin Complex with β -Amyloid Peptide. *Journal Biomed.* 2025;21(3):144–148. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-144-148>

Submitted 15.04.2025

Revised 15.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

β -Амилоидный пептид (А β) является одним из ключевых участников патогенеза болезни Альцгеймера (БА). Нарушение равновесия между его продукцией и выведением в центральной нервной системе (ЦНС) ведет к накоплению токсичных олигомерных форм и амилоидных отложений А β , что запускает процессы воспаления и нейродегенерации, приводя к развитию клинической картины, характерной для БА. До недавнего времени в медицинской практике отсутствовали лекарственные препараты, способные эффективно препятствовать развитию этой патологии. В 2021 г. появились первые препараты моноклональных антител, нацеленных на отложения А β , способные стабилизировать когнитивный статус пациентов с диагнозом БА (по данным The Alzheimer's Association). Альтернативный терапевтический подход нацелен на депо А β — человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) [1]. Замена собственного альбумина пациента на очищенный препарат ЧСА во время процедуры плазмафереза способствует выведению А β из ЦНС и стабилизирует когнитивный статус пациентов с БА [1]. ЧСА связывает

в кровотоке большое количество лигандов, которые потенциально способны влиять на его сродство к А β . В свою очередь, лиганды А β также могут модулировать формирование комплекса ЧСА-А β . Изучение влияния лигандов ЧСА и А β на их взаимодействие важно для дополнения наших знаний о метаболизме А β и для поиска новых подходов к лечению БА.

Материалы и методы

В ходе исследований были использованы препараты рекомбинантного человеческого А β 40/А β 42 и рекомбинантных белков S100A8 и S100A9 человека, полученные в *E. coli* [9]. Взаимодействие А β 40/А β 42 с ЧСА в присутствии серотонина / ибупрофена / преднизона / мефенамовой кислоты / жирных кислот исследовали методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса с использованием системы Bio-Rad ProteOn™ XPR36 [4, 6–8]. Влияние белков S100A8 и S100A9 на взаимодействие А β -ЧСА изучали методом биослойной интерферометрии (БСИ) (система Octet QKe, ForteBio) [9]. В обоих случаях в качестве лиганда выступал А β , а в качестве анализата — ЧСА.

Таблица. Влияние низкомолекулярных лигандов ЧСА на величину KD комплекса ЧСА- $A\beta$, а также литературные данные по связи лигандов ЧСА с метаболизмом $A\beta$

Table. Effect of low-molecular-weight HSA ligands on the KD of the HSA- $A\beta$ complex and literature data on the relationship between HSA ligands and $A\beta$ metabolism

Название лиганда	Влияние на K_D комплекса ЧСА- $A\beta$	Клинические данные (КД) и данные, полученные на животных моделях (ДЖМ)
Арахидоновая кислота	Снижение в 2,5 раза [7]	Снижает содержание амилоидных отложений (ДЖМ) [5]
Линолевая кислота	Снижение в 2 раза [7]	Способствует выведению $A\beta$ из ЦНС (ДЖМ) [3]
Ибупрофен	Снижение в 3–5 раз [6]	Снижает риск развития БА у возрастных пациентов [10]
Серотонин	Снижение в 7–17 раз [8]	Прием ингибиторов обратного захвата серотонина снижает содержание амилоидных отложений (ДЖМ и КД) [2]
Преднизон	Снижение в 13 раз [4]	Снижение уровня $A\beta$ в цереброспинальной жидкости у пациентов без деменции, принимающих преднизолон (структурно схож с преднизоном) [11]
Мефенамовая кислота	Увеличение в 3–4 раза [4]	Нет данных

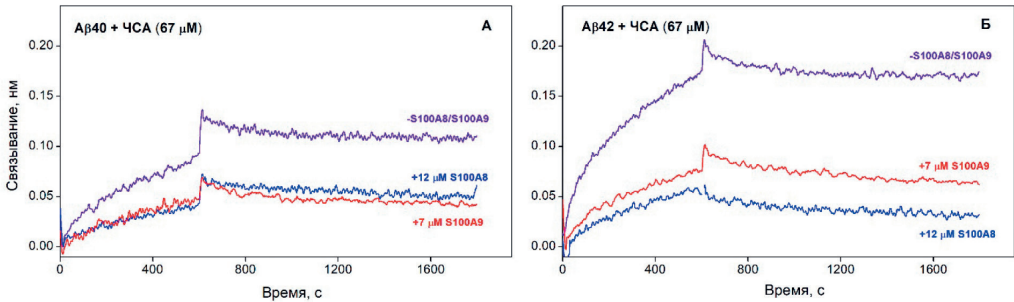


Рис. Кинетика взаимодействия ЧСА с мономерной формой $A\beta$ 40 (А) / $A\beta$ 42 (Б) в отсутствие (фиолетовая кривая) или в присутствии S100A8 (синяя кривая) / S100A9 (красная кривая) при 25°C, согласно методу БСИ [9].

Fig. Kinetics of the HSA interaction with the monomeric form of $A\beta$ 40 (A) / $A\beta$ 42 (B) in the absence (purple curve) or in the presence of S100A8 (blue curve) / S100A9 (red curve) at 25°C, according to the bio-layer interferometry (BLI) [9].

Результаты исследований

Такие низкомолекулярные лиганды ЧСА, как ибупрофен, серотонин, преднизон, линолевая и арахидоновая кислоты, усиливали сродство ЧСА к $A\beta$ [4, 6–8]. Самый выраженный эффект обнаружен для серотонина: в его присутствии величина равновесной константы диссоциации комплекса ЧСА- $A\beta$ (KD) снижалась в 7–17 раз [8]. К лигандам, снижающим сродство ЧСА к $A\beta$, относится мефенамовая кислота [4]. Согласно литературным данным, большинство исследованных лигандов ЧСА оказывают влияние на метаболизм $A\beta$ в условиях *in vivo* (табл.).

Провоспалительные регуляторные белки S100A8 и S100A9 препятствуют фор-

мированию комплекса ЧСА- $A\beta$ за счёт прямого взаимодействия данных белков с $A\beta$ [9]. На рисунке представлены сенсограммы БСИ для взаимодействия ЧСА- $A\beta$ в присутствии/отсутствии S100A8/S100A9.

Заключение

Показан потенциал усиления взаимодействия ЧСА- $A\beta$ с помощью низкомолекулярных лигандов ЧСА, что может быть использовано для разработки новых подходов к лечению БА. Конкуренция за $A\beta$ между ЧСА и S100A8/S100A9 может препятствовать депонированию $A\beta$ альбумином в провоспалительных условиях при БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Boada M., Lopez O.L., Olazaran J., Nunez L., Pfeffer M., Paricio M., Lorites J., Pinol-Ripoll G., Gamez J.E., Anaya F., et al. A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease: Primary results of the AMBAR Study. *Alzheimers Dement.* 2020;16:1412–1425.
2. Cirrito J.R., Disabato B.M., Restivo J.L., Verges D.K., Goebel W.D., Sathyan A., Hayreh D., D'Angelo G., Benzinger T., Yoon H., Kim J., Morris J.C., Mintun M.A., Sheline Y.I. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad. Sci. USA.* 2011;108(36):14968–14973.
3. Cole G.M., Ma Q.-L., Teter B., Jones M., Frautschy S.A. Dietary linoleic acid differentially influences brain fads activities increasing an n-6 metabolite that inhibits inflammation and promotes amyloid- β clearance. *Alzheimer's & Dementia.* 2017;13:P982–P982.
4. Deryusheva E.I., Shevelyova M.P., Rastrygina V.A., Nemashkalova E.L., Vologzhannikova A.A., Machulin A.V., Nazipova A.A., Permyakova M.E., Permyakov S.E., Litus E.A. In Search for Low-Molecular-Weight Ligands of Human Serum Albumin That Affect Its Affinity for Monomeric Amyloid β Peptide. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(9):4975.
5. Hosono T., Nishitsuji K., Nakamura T., Jung C.G., Kontani M., Tokuda H., Kawashima H., Kiso Y., Suzuki T., Michikawa M. Arachidonic acid diet attenuates brain A β deposition in Tg2576 mice. *Brain Res.* 2015;1613:92–99.
6. Litus E.A., Kazakov A.S., Deryusheva E.I., Nemashkalova E.L., Shevelyova M.P., Machulin A.V., Nazipova A.A., Permyakova M.E., Uversky V.N., Permyakov S.E. Ibuprofen Favors Binding of Amyloid- β Peptide to Its Depot, Serum Albumin. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(11):6168.
7. Litus E.A., Kazakov A.S., Sokolov A.S., Nemashkalova E.L., Galushko E.I., Dzhus U.F., Marchenkov V.V., Galzitskaya O.V., Permyakov E.A., Permyakov S.E. The binding of monomeric amyloid β peptide to serum albumin is affected by major plasma unsaturated fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;510(2):248–253.
8. Litus E.A., Kazakov A.S., Deryusheva E.I., Nemashkalova E.L., Shevelyova M.P., Nazipova A.A., Permyakova M.E., Raznikova E.V., Uversky V.N., Permyakov S.E. Serotonin Promotes Serum Albumin Interaction with the Monomeric Amyloid β Peptide. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5896.
9. Litus E.A., Shevelyova M.P., Vologzhannikova A.A., Deryusheva E.I., Machulin A.V., Nemashkalova E.L., Permyakova M.E., Sokolov A.S., Alikova V.D., Uversky V.N., Permyakov S.E. Binding of Pro-Inflammatory Proteins S100A8 or S100A9 to Amyloid- β Peptide Suppresses Its Fibrillation. *Biomolecules.* 2025;15(3):431.
10. Rivers-Auty J., Mather A.E., Peters R., Lawrence C.B., Brough D. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Anti-inflammatories in Alzheimer's disease—potential therapy or spurious correlate? *Brain Communications.* 2020;2(2):fcaa109.
11. Tokuda T., Oide T., Tamaoka A., Ishii K., Matsuno S., Ikeda S. Prednisolone (30–60 mg/day) for diseases other than AD decreases amyloid beta-peptides in CSF. *Neurology.* 2002;58(9):1415–1418.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шевелёва Марина Петровна*, к.х.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

Дерюшева Евгения Игоревна, к.ф.-м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Немашкалова Екатерина Леонидовна, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: elnemashkalova@gmail.com

Marina P. Shevelyova*, Cand. Sci. (Chem.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

Evgeniya I. Deryusheva, Cand. Sci. (Phis.-Math.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Ekaterina L. Nemashkalova, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: elnemashkalova@gmail.com

Вологжанникова Алиса Андреевна, к.б.н.,
Институт биологического приборостроения
ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: lisiks.av@gmail.com

Alisa A. Vologzhannikova, Cand. Sci. (Biol.),
Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: lisiks.av@gmail.com

Растрыгина Виктория Александровна,
Институт биологического приборостроения
ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: certusfides@gmail.com

Victoria A. Rastrygina, Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: certusfides@gmail.com

Казаков Алексей Сергеевич, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: fenixfly@yandex.ru

Alexey S. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: fenixfly@yandex.ru

Пермяков Сергей Евгеньевич, к.ф.-м.н.,
Институт биологического приборостроения
ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: permyakov.s@gmail.com

Sergei E. Permyakov, Cand. Sci. (Phis.-Math.),
Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: permyakov.s@gmail.com

Литус Екатерина Андреевна*, к.м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: ecalitus@gmail.com

Ekaterina A. Litus*, Cand. Sci. (Med.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: ecalitus@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author