

SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ SỰ KẾT TẬP BETA-AMYLOID PEPTIDE (1-42) TRONG NÃO Ở BỆNH ALZHEIMER: *In silico*

Đến tòa soạn 09-02-2023

Nguyễn Ngọc Lê¹, Nguyễn Cường Quốc², Hứa Hữu Bằng³, Lê Đăng Quang⁴, Nguyễn Trọng Tuấn²,
Bùi Thị Bửu Huệ², Trần Thanh Mến², Lâm Thị Ngọc Hương⁵ và Trần Quang Đức^{2*}

1. Khoa Dược, Trường Đại học Nam Cần Thơ

2. Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ

3. Khoa Dược, Trường Đại học Võ Trường Toản

4. Viện Kỹ thuật nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

5. Trường THPT Nguyễn Khuyến, Thị xã Vĩnh Châu, tỉnh Sóc Trăng

*Email: tqde@ctu.edu.vn

SUMMARY

SCREENING FOR INHIBITORS OF AMYLOID BETA AGGREGATION FOR ALZHEIMER'S DISEASE: *In silico*

Alzheimer's disease is a type of brain dysfunction that gradually degrades the memory of the senile. The aggregation of beta-amyloid peptide (1-42) is considered to be closely related to Alzheimer's disease. Beta-amyloid peptide (1-42) is neurotoxic and characterized by fast aggregation. During the aggregation, a conformational change has been identified, whereby a salt bridge is formed between Lys28 and Asp23 or Glu22. Hence in this study, a pharmacophore model was constructed from beta-amyloid inhibitor (curcumin), virtual screened compounds from the ten databases. 120 compounds showed good agreement with the pharmacophore model and 14 of these compounds obey the linspinsky rule. The molecular docking studies were done to examine the interactions among beta-amyloid peptide (1-42) with screened substances. Compound CSC090985722 had the lowest bond energy (-19.68 kJ/mol) according to the molecular docking results. The important hydrogen bond interactions were observed between screened compounds with Glu22, Asp23, or loops 10–33 which are located at the binding site

Keywords: Alzheimer, beta-amyloid, docking, virtual screening.

1. GIỚI THIỆU

Thoái hóa các tế bào thần kinh là nguyên nhân quan trọng của bệnh Alzheimer và là nguyên nhân chính gây ra chứng sa sút trí tuệ gặp phải ở các người trung niên và người già [1,2]. Bệnh Alzheimer tiến triển theo thời gian và cuối cùng gây tử vong cho người bệnh, bệnh ảnh hưởng lớn

đến chất lượng của cuộc sống bao gồm giao tiếp, suy nghĩ, hoạt động và gây ra khó khăn trong quá trình sinh hoạt hằng ngày của người bệnh. Alzheimer xảy ra trên người dưới 65 tuổi thường khá hiếm gặp, chủ yếu xảy ra ở những người từ 65 tuổi trở lên, đôi khi bệnh cũng do yếu tố di truyền (dưới 1%) [3]. Cơ chế khởi phát và tiến triển của bệnh Alzheimer vẫn chưa rõ ràng, do đó một số

giả thuyết về amyloid, cholinergic và protein Tau đã được đưa ra để giải thích sinh lý bệnh và căn nguyên của bệnh Alzheimer [4,5]. Nhận thấy sự hiện diện của beta-amyloid có trong mô não, dịch não tủy và huyết tương, nên giả thuyết về amyloid được chấp nhận rộng rãi, trong đó, sự thoái hóa thần kinh trong bệnh Alzheimer là nguyên nhân của các mảng bám amyloid [6]. Đầu tiên, các protein beta-amyloid được phân cắt bởi các proteases β - và γ -secretases thành các đoạn peptide nhỏ gồm 39 đến 42 amino acid, trong đó, amyloid beta-peptide (1-40) và beta-amyloid peptide (1-42) là phổ biến nhất. Sau khi bị phân cắt, các monome beta-amyloid kết tụ để tạo thành các oligomer, protofibrils hoặc các vi sợi, sau đó, chúng kết tụ tạo thành các mảng không tan trong mô não và không gian mạch máu não dẫn đến bệnh Alzheimer [7-9]. Beta-amyloid peptide (1-42) độc hơn amyloid beta-peptide (1-40), đặc biệt có nhiều gốc kỵ nước tại vị trí C-terminal của beta-amyloid peptide (1-42) giúp thúc đẩy nhanh sự hình thành các vi sợi và mảng [10-12]. Do đó, việc ức chế sự kết tụ beta-amyloid peptide (1-42) được xem là chiến lược điều trị đối với bệnh Alzheimer. Một số chất ức chế như curcumin, stilbene, rifampicin hoặc dẫn xuất acridone đã được phát hiện là cản trở sự kết tụ của peptide này [13-15].

Ngày nay, cùng với sự phát triển, việc áp dụng công nghệ thông tin vào lĩnh vực hoá dược đã mang lại nhiều thuận lợi, đạt nhiều kết quả khả quan trong các lĩnh vực nghiên cứu. Ví dụ, một nghiên cứu về mô hình cấu trúc liên kết phân tử chống kết tụ beta-amyloid từ cơ sở dữ liệu của các loại thuốc đã được FDA phê duyệt cho thấy tám phân tử tiềm năng. Mặc dù thực tế là các tác giả không giải thích được tương tác giữa các phân tử với cấu trúc của beta-amyloid peptide (1-42), nhưng có thể giúp hình dung các tương tác với vùng hình thành cầu muối và vùng kỵ nước bằng tương tác pi-pi với phenylalanine [16]. Một số công trình đã sử dụng các phân tử đã biết trước như các polyphenol, flavonoid, luteolin và myricetin vào trong các nghiên cứu *in silico* cho thấy rằng các hợp chất được đánh giá tương tác

chủ yếu bằng các tương tác kỵ nước và bằng liên kết hydrogen trong cấu trúc của beta-amyloid peptide (1-42) [17]. Do đó, trong nghiên cứu này với sự trợ giúp của máy tính, nghiên cứu đã tiến hành sàng lọc ảo các hợp chất cho thấy khả năng liên kết mạnh với amyloid beta-peptide (1-42) từ các cơ sở dữ liệu với hơn 100 tỷ phân tử từ mô hình pharmacophore của hợp chất curcumin. Các kết quả thu được là cơ sở giúp cải thiện hiệu suất quá trình tìm kiếm trong việc phát triển các hợp chất có hoạt tính sinh học, cung cấp những hiểu biết về các đặc điểm liên quan đến cấu trúc, về hoạt động của các hợp chất có khả năng liên kết với beta-amyloid peptide (1-42) ngăn chặn sự kết tụ và hạn chế sự tiến triển của bệnh Alzheimer.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Cấu trúc ba chiều của beta-amyloid peptide (1-42) được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu protein RCSB với ID là 1IYT [16]. Trong protein mã 1IYT này chứa 10 mô hình cấu trúc beta-amyloid peptide (1-42), chúng được xác định bằng phương pháp NMR. Mô hình đầu tiên được lựa chọn và sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Protein được tối thiểu hóa năng lượng bằng Swiss PdbViewer.

Các phối tử được sàng lọc từ các cơ sở dữ liệu như Drugbank, ChEMBL25, ChemDiv, ChEMspace, MCULE, MCULE-ULTIMATE, MolPort, NCI Open Chemical Repository, LabNetwork và ZINC với hơn 100 tỷ phân tử (Bảng 1). Sau đó các phối tử được tối ưu hóa năng lượng trong Gaussian bằng hàm bán thực nghiệm PM6.

Quá trình docking được thực hiện bởi PlexX, được tích hợp trong bộ công cụ LeadIT. Trung tâm hoạt động của beta-amyloid peptide (1-42) cho đến nay vẫn chưa được công bố, nên vùng không gian docking được chọn nằm trong khoảng 15 Å và bao gồm hai amino acid được nghiên cứu là Glu22 và Asp23. Mô hình pharmacophore được xây dựng từ máy chủ Pharmit. Các phối tử được lựa chọn thỏa mãn mô hình pharmacophore và tuân theo quy tắc Lipinski.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Xây dựng mô hình pharmacophore

Một trong các cách để chữa bệnh Alzheimer là ức chế con đường dẫn đến sản xuất beta-amyloid có trong não. Hai loại thuốc thương mại được biết đến có khả năng nhắm mục tiêu vào beta-amyloid là tramiprosate và cyclohexanehexol [18,19].

Curcumin là một hợp chất polyphenol, có được tính quý giá với nhiều công dụng khác nhau. Curcumin có thể phá vỡ và ức chế sự hình thành các mảng amyloid ở trong não của các bệnh nhân đang mắc bệnh Alzheimer [20]. Nghiên cứu cho thấy curcumin làm giảm nồng độ và sự kết tụ của beta-amyloid từ 43-50% [21]. Một nghiên cứu khác cho thấy curcumin ức chế sự hình thành của các vi sợi beta-amyloid, beta-amyloid Oligomers với giá trị $IC_{50} = 0.8 \mu M$. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, curcumin được lựa chọn là hợp chất dẫn đường cho việc nghiên cứu sàng lọc các hợp chất có khả năng ức chế sự kết tụ của beta-amyloid cụ thể là có khả năng liên kết với protein beta-amyloid peptide (1-42). Phôi từ curcumin được re-docking trở lại vào protein beta-amyloid peptide (1-42) tương tự như các nghiên cứu trước đây và sự miêu tả trong bài phân tích về mô hình tính toán các loại thuốc chống lại bệnh Alzheimer

(Orlando et al., 2012; Singh et al., 2013). Hình 1 cho thấy vị trí gắn kết của curcumin trên beta-amyloid peptide (1-42). Tương tác với hai amino acid Glu22 và Asp23 được chứng minh là ngăn chặn sự kết tụ của các sợi beta-amyloid peptide (1-42), cần thiết trong quá trình ngăn ngừa bệnh Alzheimer. Tương tác với Lys16 là cần thiết trong hoạt động gây ra khả năng ức chế đối với beta-amyloid của curcumin. Từ mô hình re-docking beta-amyloid peptide (1-42) chuỗi xoắn α , mô hình pharmacophore được đề xuất như thể hiện trong Hình 2 Cụ thể có sự hiện diện của một nhóm kỵ nước (HP), hai vòng thơm (Ar), hai nhóm cho hydrogen (HBD) và hai nhóm nhận hydrogen (HBA). Các nhóm này đều đảm nhận nhiệm vụ hình thành các liên kết với các amino acid quan trọng quyết định được tính của curcumin trong việc ngăn chặn sự kết tụ các sợi beta-amyloid.

3.2. Sàng lọc ảo

Từ mô hình pharmacophore, 120 phân tử cho thấy phù hợp với mô hình đã được sàng lọc từ 10 cơ sở dữ liệu (Bảng 1). Tiếp theo, 120 hợp chất tiếp tục được sàng lọc bằng quy tắc Lipinski. Kết quả cho thấy 14 phân tử phù hợp với quy tắc Lipinski.

Bảng 1. Kết quả sàng lọc từ các cơ sở dữ liệu

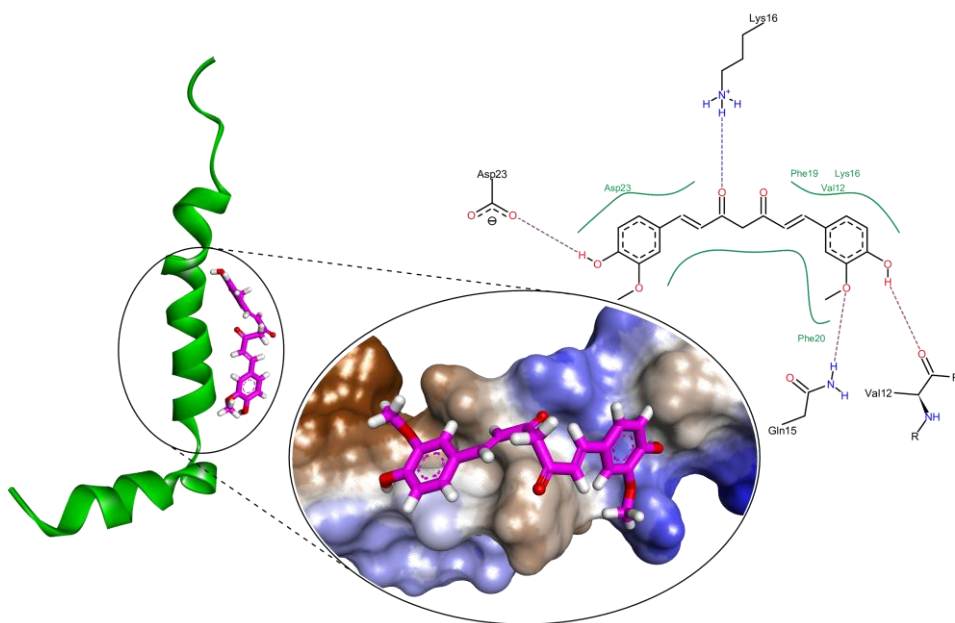
Cơ sở dữ liệu	Tổng số phân tử	Các phân tử phù hợp ^m
Drugbank ^a	8986	0
CHEMBL25 ^b	1752844	38
ChemDiv ^c	1456120	11
ChemSpace ^d	50181678	10
MCULE ^e	45257086	10
MCULE-ULTIMATE ^f	126471502	0
MolPort ^g	4789993	28
NCI Open Chemical Repository ^h	52237	0
LabNetwork ⁱ	1794286	5
ZINC ⁿ	13190371	18

Dữ liệu được cập nhật: ^a14-01-2021; ^b03-6-2019; ^c05-6-2019; ^d19-6-2019; ^e18-8-2021; ^f27-5-2020; ^g11-01-2022; ^h06-6-2019; ⁱ03-9-2019; ⁿ02-6-2019. ^mCác hợp chất trùng nhau trong các cơ sở dữ liệu đã được loại bỏ.

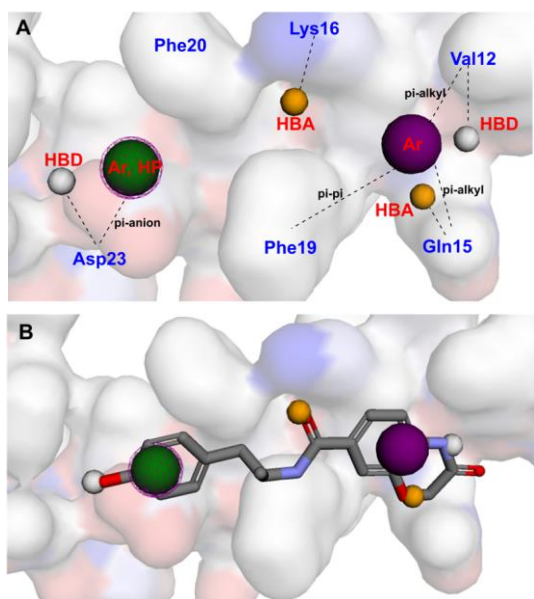
3.3. Docking phân tử

Để đánh giá khả năng hình thành liên kết của 14 phân tử trên protein beta-amyloid peptide (1-42), các phân tử được tiến hành gắn với khoan liên kết bao gồm từ đơn phân Tyr10 đến Gly33 bằng công cụ LeadIT. Kết quả docking cho thấy các phân tử có năng lượng liên kết dự đoán dao động từ -5,26 đến -19,68 kJ/mol (Bảng 2). Mười hợp chất cho năng lượng thấp hơn từ 5,2 đến 9,9 kJ/mol so với curcumine (-9,76 kJ/mol). Năm phân tử bao gồm CSC090985722, CSC092262331, CSC083211530, MCULE8847654387 và CSC87726991 có năng lượng liên kết thấp nhất (dưới -17 kJ/mol) được xem là các phối tử tiềm năng cho được tính tốt đối với bệnh Alzheimer, đặc biệt là khả năng ức chế beta-amyloid. Phân tử CSC090985722 cho thấy năng lượng thấp nhất -19,68 kJ/mol, được dự đoán là hợp chất cho khả năng liên kết mạnh với beta-amyloid peptide (1-42), hạn chế sự kết tụ của các vi sợi beta-amyloid. Phân tử CSC090985722 cho thấy hình thành hai liên kết hydrogen bền với Asp23 với độ dài nhỏ hơn 4 Å (Hình 3). Asp23 và Glu22 là hai aminoacid gây nên sự kết tụ của các sợi beta-amyloid peptide (1-42), trong quá trình kết tụ, một cầu nối muối được hình thành giữa Lys28 và

Asp23 hoặc Lys28 và Glu22, vì vậy sự hình thành tương tác với một trong hai hoặc cả hai amino acid này dẫn đến sự bất hoạt và ngăn chặn sự kết tụ của các vi sợi beta-amyloid. Hiện diện của một vòng thơm thiết lập tương tác pi-pi kiểu xếp chồng với Phe20 và sự có mặt của các nhóm thế kỵ nước trong vòng thơm hình thành tương tác kỵ nước với mạch methylene của Lys16. Đặc biệt tầm quan trọng của amine bậc ba hoặc một nhóm hoá học có điện tích dương góp phần hình thành nên các tương tác tĩnh điện với Asp23 và Glu22 ngăn chặn sự hình thành cầu muối và kết tụ của các vi sợi beta-amyloid, tuy nhiên trong phối tử CSC090985722 điều này không được quan sát thấy. Ngoài ra phối tử còn hình thành các tương tác alkyl với các amino acid như Ile31, Val24 và Phe19. Việc hình thành các tương tác với chuỗi bên của Phe19 và Phe20 tạo điều kiện cho sự thay đổi cấu trúc của chuỗi xoắn α thành chuỗi β , điều này quan trọng trong quá trình sắp xếp các vi sợi và sự kết tụ của các beta-amyloid. Mặc dù nhiều loại hợp chất hữu cơ đã được chứng minh là có khả năng ức chế sự kết tập của beta-amyloid, nhưng nhiều hợp chất trong số đó không thể được sử dụng vì chúng gây độc tế bào, hoặc có sinh khả dụng thấp do trọng lượng phân tử lớn (>500 dalton) nên khó đi qua các lớp lipid [22].



Hình 1. Cấu trúc liên kết và vị trí khoan gắn kết của curcumin trên beta-amyloid peptide (1-42)
(vị trí ưa nước được biểu thị bằng màu lam, vị trí kỵ nước được biểu thị bằng màu xám)



Hình 2. Mô hình pharmacophore

(A: Mô hình pharmacophore được đề xuất từ kết quả docking của curcumin với beta-amyloid peptide (1-42), B: Minh họa hợp chất ZINC000152441757 được truy xuất từ cơ sở dữ liệu phù hợp với mô hình pharmacophore)

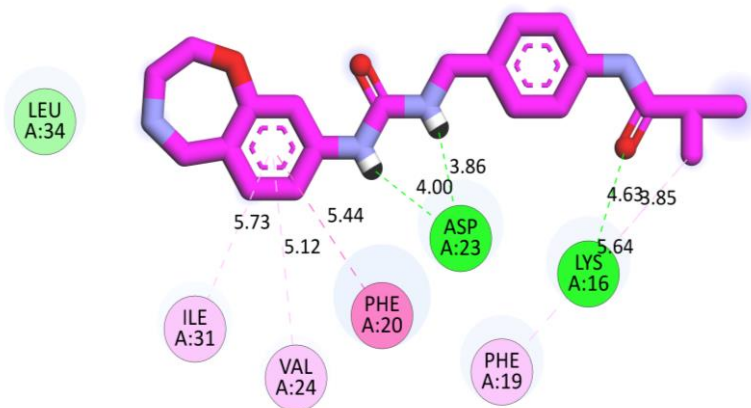
Bởi vì curcumin là một hợp chất có nguồn gốc tự nhiên nên độc tính tế bào và tác dụng phụ không đáng kể, vì vậy curcumin đã được chọn lựa là hợp chất dẫn đường cho công việc sàng lọc ảo, trong đó sự hiện diện của vòng aryl với các nhóm thế methoxy và hydroxyl là cần thiết để cải thiện hoạt động về tính dược lý. Việc sử dụng sự trợ giúp của máy tính góp phần nâng cao hiệu suất và thuận

tiện hơn trong việc tìm kiếm các hợp chất đa dạng về hoạt tính sinh học.

Năm 2013, nghiên cứu của Singh và cộng sự đã sàng lọc các dẫn xuất của curcumin có nguồn gốc thảo dược nhằm mục tiêu vào beta-amyloid [23]. Một nghiên cứu sử dụng kết hợp sàng lọc ảo và đánh giá hoạt tính *in vitro* của Orlando và cộng sự đã khám phá ra các hợp chất tiềm năng hạn chế sự kết tụ của beta-amyloid [22]. Gần đây, nghiên cứu của Das và cộng sự đã xác định các dẫn xuất dibenzyl imidazolidine và triazole acetamide thông qua sàng lọc ảo nhằm mục tiêu sự kết tụ beta-amyloid [15]. Các nghiên cứu trên cho thấy việc sử dụng sàng lọc ảo cho khả năng tìm kiếm ra các hợp chất dẫn đường nhằm mục tiêu điều trị bệnh Alzheimer một cách hiệu quả hơn. Chính vì vậy, kết quả của nghiên cứu này cho thấy các phân tử được sàng lọc bước đầu được dự đoán mang tiềm năng về hoạt tính sinh học cao trong việc ngăn chặn kết tụ của các vi sợi beta-amyloid peptide (1-42), ngăn ngừa bệnh Alzheimer, do đó, chúng được đề xuất đánh giá cụ thể hơn bằng các thử nghiệm sinh học *in vitro* và *in vivo* để củng cố khả năng tin cậy của kết quả nghiên cứu.

4. KẾT LUẬN

Các hợp chất được sàng lọc đã cho thấy ái lực liên kết đặc biệt cao với beta-amyloid peptide (1-42) và có thể ngăn chặn sự kết tụ của beta-amyloid peptide (1-42) thành các mảng amyloid.



Hình 3. Tương tác của hợp chất CSC090985722 (mạnh nhất) với beta-amyloid peptide (1-42) (tương tác pi-pi biểu thị màu tím, tương tác hydrogen biểu thị màu lục, tương tác alkyl biểu thị màu hồng)

Bảng 2. Các hợp chất có khả năng liên kết với beta-amyloid peptide (1-42) được sàng lọc từ cơ sở dữ liệu

Hợp chất	Năng lượng liên kết dự đoán (kJ/mol)	Liên kết hydrogen ^a
ZINC000152441757	-9,65	-OH--Glu22, >NH--Glu11
MolPort 035706151 (ZINC000013377898)	-6,42	-OH--Asp23--HO, -OH--Leu34, -OH--Gly33, -OH--Ala30
MolPort 039052267 (ZINC000013412576)	-7,40	-OH--Asp23, >C=O--Lys16, >O--Gln15, -OH--Val12
MCULE8847654387 (ZINC000071747692)	-17,58	-OH--Asp23, >C=O--Lys16, >C=O--Gln15
MCULE6385167305 (MolPort007377007)	-14,99	>C=O--Lys16, >NH--Asp23--NH<
CSC085224601	-16,39	>NH--Leu17--NH<, -NH ₂ --His14
CSC092262331	-17,84	>NH--Leu17, >NH--His14--HN<, -NH ₂ --Glu11
CSC083211530	-17,73	>NH--Glu11--HN<, >NH--Val12--HN<, >C=O--Gln15
CSC088757384	-16,45	-NH ₂ --Asp23, -O--Gln15, >NH--Val12
CSC066871983	-16,09	>NH--Val12, -NH ₂ --Glu11--HN<
CSC090985722	-19,68	>NH--Asp23--HN<, -C=O--Lys16
CSC87726991	-17,39	-NH ₂ --Asp23, >O--Gln15, >NH--Val12
CHEMBL1824580	-5,26	-OH--Leu17, -OH--His14, -OH--Glu11--HO-
CHEMBL2407816	-15,79	-NH ₂ --Glu11, -NH--Gln15, -NH--Val12
Curcumin	-9,76	-OH--Asp23, >C=O--Lys16, -OH--Val12, >O--Gln15

Ser: serine; Tyr: tyrosine; Asp: aspartic acid; His: histidine; Pro: proline; Phe: phenylalanine; Glu: glutamic acid; Arg: arginine; Val: valine; Gln: glutamine; Leu: leucine. ^aCác tương tác kỵ nước.

Những hợp chất này có thể được tái tổng hợp và tiến hành đánh giá trên các mô hình thực nghiệm *in vitro* hoặc sử dụng làm phân tử dẫn đường để thiết kế chất ức chế mạnh đối với sự kết tập của beta-amyloid. Một số amino acid quan trọng đều được tìm thấy tương tác với các hợp chất tại các vị trí liên kết cụ thể. Những đặc điểm hóa học này có thể được xem xét để tìm kiếm hoặc thiết kế hợp lý hơn các tác nhân gây mất ổn định cho beta-amyloid. Các hợp chất được lựa chọn bằng cách sử dụng quy trình sàng lọc ảo có thể hoạt động như một ứng cử viên thuốc tiềm năng hiệu quả để kiểm soát bệnh Alzheimer.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H, (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet*, **349(9064)**, 1546–1549.
- [2] Selkoe, D. J., (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, **6(4)**, 487–498.
- [3] Alzheimer's disease facts and figures, (2012). *Alzheimer's & Dementia*, **8(2)**, 131–168.
- [4] Jokar, S., Khazaei, S., Gameshgoli, X. E., Khafaji, M., Yarani, B., Sharifzadeh, M., Beiki, D., & Bavi, O, (2020). Amyloid β -Targeted Inhibitory Peptides for Alzheimer's Disease:

Current State and Future Perspectives. *Exon Publications*, 51–68.

[5] Mandelkow, E.-M., & Mandelkow, E., (1998). Tau in Alzheimer's disease. *Trends in Cell Biology*, **8(11)**, 425–427.

[6] Finder, V. H., & Glockshuber, R., (2007). Amyloid- β Aggregation. *Neurodegenerative Diseases*, **4(1)**, 13–27.

[7] Hall, D., & Edskes, H., (2009). A model of amyloid's role in disease based on fibril fracture. *Biophysical Chemistry*, **145(1)**, 17–28.

[8] Hall, D., & Edskes, H., (2012). Computational modeling of the relationship between amyloid and disease. *Biophysical Reviews*, **4(3)**, 205–222.

[9] Andrianov, V., Gailite, V., Lola, D., Loza, E., Semenikhina, V., Kalvinsh, I., Finn, P., Petersen, K. D., Ritchie, J. W. A., Khan, N., Tumber, A., Collins, L. S., Vadlamudi, S. M., Björklund, F., & Sehested, M., (2009). Novel amide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: Design, synthesis and SAR. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44(3)**, 1067–1085.

[10] Bitan, G., Vollers, S. S., & Teplow, D. B., (2003). Elucidation of Primary Structure Elements Controlling Early Amyloid β -Protein Oligomerization*. *Journal of Biological Chemistry*, **278(37)**, 34882–34889.

[11] Byeon, S. R., Lee, J. H., Sohn, J.-H., Kim, D. C., Shin, K. J., Yoo, K. H., Mook-Jung, I., Lee, W. K., & Kim, D. J., (2007). Bis-styrylpyridine and bis-styrylbenzene derivatives as inhibitors for A β fibril formation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17(5)**, 1466–1470.

[12] Byun, J. H., Kim, H., Kim, Y., Mook-Jung, I., Kim, D. J., Lee, W. K., & Yoo, K. H., (2008). Aminostyrylbenzofuran derivatives as potent inhibitors for A β fibril formation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18(20)**, 5591–5593.

[13] Ono, K., Hasegawa, K., Naiki, H., & Yamada, M., (2004). Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *Journal of Neuroscience Research*, **75(6)**, 742–750.

[14] Wang, J., Land, D., Ono, K., Galvez, J., Zhao, W., Vempati, P., Steele, J. W., Cheng, A., Yamada, M., Levine, S., Mazzola, P., & Pasinetti, G. M., (2014). Molecular Topology as Novel Strategy for Discovery of Drugs with A β Lowering and Anti-Aggregation Dual Activities for Alzheimer's Disease. *Plos One*, **9(3)**, e92750.

[15] Das, S., Stark, L., Musgrave, I. F., Pukala, T., & Smid, S. D. (2016). Bioactive polyphenol interactions with β amyloid: A comparison of binding modelling, effects on fibril and aggregate formation and neuroprotective capacity. *Food & Function*, **7(2)**, 1138–1146.

[16] Crescenzi, O., Tomaselli, S., Guerrini, R., Salvadori, S., D'Ursi, A. M., Temussi, P. A., & Picone, D., (2002). Solution structure of the Alzheimer amyloid β -peptide (1–42) in an apolar microenvironment. *European Journal of Biochemistry*, **269(22)**, 5642–5648.

[17] Sunseri, J., & Koes, D. R., (2016). Pharmit: Interactive exploration of chemical space. *Acids Research*, **44**, W1, W442–W448.

[18] McLaurin, J., Kierstead, M. E., Brown, M. E., Hawkes, C. A., Lambermon, M. H. L., Phinney, A. L., Darabie, A. A., Cousins, J. E., French, J. E., Lan, M. F., Chen, F., Wong, S. S. N., Mount, H. T. J., Fraser, P. E., Westaway, D., & George-Hyslop, P. S., (2006). Cyclohexanehexol inhibitors of A β aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nature Medicine*, **12(7)**, 801–808.

[19] Santa-Maria, I., Hernández, F., Del Rio, J., Moreno, F. J., & Avila, J., (2007). Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau. *Molecular Neurodegeneration*, **2(1)**, 17.

[20] Yang, F., Lim, G. P., Begum, A. N., Ubeda, O. J., Simmons, M. R., Ambegaokar, S. S., Chen, P. P., Kaye, R., Glabe, C. G., Frautschy, S. A., & Cole, G. M., (2005). Curcumin Inhibits Formation of Amyloid β Oligomers and Fibrils, Binds

Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo. *Journal of Biological Chemistry*, **280**(7), 5892–5901.

[21] Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A., & Cole, G. M. (2001). The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage and Amyloid Pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse. *Journal of Neuroscience*, **21**(21), 8370–8377.

[22] Orlando, R. A., Gonzales, A. M., Royer, R. E., Deck, L. M., & Jagt, D. L. V., (2012). A Chemical Analog of Curcumin as an Improved Inhibitor of Amyloid Abeta Oligomerization. *Plos One*, **7**(3), e31869.

[23] Singh, D. B., Gupta, M. K., Kesharwani, R. K., & Misra, K. (2013). Comparative docking and ADMET study of some curcumin derivatives and herbal congeners targeting β -amyloid. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*, **2**(1), 13–27.