

Марченко А.А., Буслевич У.Н.

ПОИСК НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БОРЬБЫ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Научный руководитель: д-р биол. наук, доц. Хрусталёв В.В.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Болезнь Альцгеймера — наиболее распространенная форма нейродегенеративных заболеваний, которая характеризуется сначала потерей кратковременной памяти, затем прогрессирует: нарушается речь, долговременная память, когнитивные функции. По расчетам специалистов к 2050 году количество заболевших составит более 100 млн человек. Молекулярный механизм развития болезни Альцгеймера заключается в отложении агрегатов бета-амилоидных пептидов. Эти пептиды вырезаются из длинного белка-предшественника с помощью фермента бета-секретазы. Если протеолиз происходит с помощью ферментов альфа-секретазы, бета-амилоидные пептиды не образуются. Одной из стратегий лечения болезни Альцгеймера может быть сдвиг равновесия в сторону протеолиза белка-предшественника альфа-секретазой.

Цель: поиск новых препаратов для борьбы с болезнью Альцгеймера, способных защитить сайт связывания белка-предшественника бета-амилоидных пептидов от протеолиза, а следовательно, помешать бета-амилоиду накапливаться.

Материалы и методы. В ходе работы нами были использованы: для белок-белкового докинга использован фрагмент модели пептида TQ24 под названием TE12, в качестве лигандов были использованы 30 олигопептидов длиной от 5 до 7 остатков, обогащённых положительно заряженными остатками (аргинином и лизином), но содержащих и гидрофобные аминокислотные остатки (в том числе валин и изолейцин). Трёхмерную структуру этих пептидов моделировали с помощью сервера PepFOLD 3.0. Белок-белковый докинг проводили с помощью программы Hex 8.0.0 алгоритмом «Shape+Charge+DARS» в режиме 5D. Комплексы, полученные Hex 8.0.0, подвергали оптимизации путём минимизации свободной энергии сначала с помощью SPDBV 4.10 с использованием форсфилда CHARMM, а потом с помощью сервера Galaxy – алгоритмом GalaxyRefineComplex.

Результаты и их обсуждение. Пять лучших пептидов (с наибольшими по модулю значениями изменения свободной энергии в процессе образования комплекса) приведены ниже: IKRVRK ($\Delta G = -563,32$ кДж/моль); IKKVRK ($\Delta G = -559,61$ кДж/моль); IKRIRK ($\Delta G = -550,07$ кДж/моль); VKRIRK ($\Delta G = -547,33$ кДж/моль); VKRAKP ($\Delta G = -525,98$ кДж/моль). Связывание таких пептидов с альфа-спиральным фрагментом белка-предшественника амилоидных пептидов в районе сайта протеолиза бета-секретазой может препятствовать этому процессу: связанный с гексапептидом субстрат может снизить сродство к карману у преддверия активного сайта фермента, а сам гексапептид может препятствовать процессу «расплетения» альфа-спирали, необходимому для формирования переходного комплекса.

Выводы: наиболее перспективным блокаторм сайта связывания бета-секретазы на белке-предшественнике бета-амилоидных пептидов по результатам белок-белкового докинга является гексапептид IKRVRK.