не различались, то несходство в динамике нейрофизиологических реакций групп добровольцев, вероятнее всего, связаны с проявлением индивидуально-типологических особенностей ЭЭГ-паттернов, а также обусловлены малыми выборками.

Работа поддержана темой РАН № 63.2 «Исследование интегративных процессов в центральной нервной системе, закономерностей поведения и деятельности человека в условиях автономности и под влиянием других экстремальных факторов среды».

А.В. Попинако[1], Т.А. Хрусталёва[2], В.В. Хрусталёв[3]

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИЙ БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА БЕТА-АМИЛОИДНЫХ ПЕПТИДОВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

[1] Институт биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Российская Федерация
[2]Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь
[3]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. За 2023 год амилоидная теория болезни Альцгеймера получает все большее подтверждение в виде появления новых препаратов леканемаб и доканемаб [John R. Sims, MD. et al., 2023; Christopher H van Dyck. Et al., 2023], воздействующих на разные стадии жизни амилоида. Следовательно, изучение структуры и динамики белка предшественника бета-амилоидных пептидов (APP) становится все более актуальным в перспективе поиска новых лекарственных средств.

Целью нашей работы было сравнительное исследование димерных фрагментов APP с мутациями методом молекулярной динамики (МД).

Материалы и методы исследования. Ранее нами был опубликован анализ структурных последствий полиморфизма в области сайта связывания APP с бета секретазой [Хрусталёв В.В. и др. 2022]. В данной работе были предсказаны структуры мутантных пептидов-фрагментов APP. Предсказанные структуры послужили основой для моделирования димеров в настоящей работе (фрагмент APP со «Шведской» мутацией, фрагмент APP с «Исландской» мутацией и нативный пептид). Модели строили с помощью ab-initio методов компьютерного моделирования: PepFold 3.5 и C-QUARK [Хрусталёв В.В. и др. 2022]. Димеры пептидов APP были построены с использованием пакета HADDOCK [Dominguez, C. et al., 2003]. Исследования полученных димеров методом МД были проведены при помощи описанной ранее методологии [Lemkul J.A. 2018] при температуре 37 ºC, длина траектории составила 50 нс для каждого димера.

Результаты. Структурные изменения димеров мутантных пептидов-фрагментов APP отслеживались с помощью расчета среднеквадратичного отклонения (RMSD) C-α атомов. Димер исследованного фрагмента APP с «Исландской» мутацией A673T (снижающей сродство APP с бета-секретазой) оказался более конформационно-подвижным, по сравнению с «Шведской» мутацией способствующей увеличению амилоидных пептидов за счет увеличения β-секреторного расщепления APP) и нативным пептидом, согласно значениям RMSD (1,56, 0,97 и 1,12 нм соответственно). Однако наличие водородных связей между мутантными пептидами стабилизировало их в димерном состоянии. Для димера пептидов с «Исландской» мутацией было характерно наличие от 0 до 7 водородных связей. Для димера пептидов с «Шведской» мутацией наблюдалось от 0 до 6 водородных связей между пептидами. Согласно данным о среднеквадратичных флуктуациях, наиболее подвижны остатки пептидов N- и C- концов.

Заключение. Согласно данным МД, димер фрагмента APP с «Исландской» мутацией более конформационно-подвижный относительно димера со «Шведской» мутацией, что согласуется с выводами, полученными ранее.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ Б21РМ-046 (Хрусталёва Т.А.), РФФИ 20-54-04-004 и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Попинако А.В.).