

С.С. Ивашков

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРОЕНИЯ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА
Р ТАУ БЕЛКА И ИОНОВ КАЛЬЦИЯ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. С.В. Глинник

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

S.S. Ivashkov

**QUANTUM-CHEMICAL ANALYSIS OF THE STRUCTURE AND SPECTRAL
PROPERTIES OF P TAU PROTEIN AND CALCIUM IONS**

Tutor: associate professor S.V. Hlinik

Department of General Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье рассмотрена кальциевая гипотеза развития болезни Альцгеймера, а также представлены результаты квантово-химического анализа строения комплекса р Тау белка и ионов кальция.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, р Тау белок, ионы кальция, квантово-химический анализ.

Resume. This article examines the calcium hypothesis of the development of Alzheimer's disease and presents the results of quantum-chemical analysis of the structure of the p Tau protein complex and calcium ions.

Keywords: Alzheimer's disease, p Tau protein, calcium ions, quantum chemical analysis.

Актуальность. Изучение процессов кальцификации нейронов на квантовом уровне при болезни Альцгеймера (БА) позволяет понять механизмы заболевания на фундаментальном уровне и способствует открытию новых методов в терапии. В данной статье рассмотрена кальциевая концепция механизма развития болезни Альцгеймера, описаны результаты квантово-химических расчетов для комплекса р Тау белка и ионов кальция.

Цель: исследовать квантово-молекулярные механизмы влияния комплекса р Тау белка с кальцием при болезни Альцгеймера и обосновать их ключевую роль в развитии синаптической дисфункции. Провести квантово-химический анализ строения и изучить спектральные свойства р Тау белка и ионов кальция.

Задачи:

1. Систематизировать данные о взаимосвязи р Тау белка и ионов кальция с развитием БА.

2. Провести квантово-химический анализ комплекса р Тау белка и ионов кальция в программе Gaussian09W.

Материалы и методы. Для сбора и анализа научной информации были использованы следующие базы данных: PDB, PubMed, Materials Project. Для исследования квантовых эффектов в молекулах применялись программы GausView, Gaussian09W. В данной работе проводился расчет энергии комплекса р Тау белка и ионов кальция по методу Хатри-Фока. В основе метода лежит приближенное решение уравнения Шрёдингера для многоэлектронных систем, сводящее сложную многосоставную задачу к совокупности простых задач. Каждый электрон рассматривается движущимся в усредненном самосогласованном поле, создаваемом

ядром и остальными электронами. Вычисленные с помощью метода Хартри – Фока электронные плотности атомов являются достаточно точными так как метод не учитывает корреляцию электронов, но при этом учитывает принцип Паули, что делает его лучшим приближением для решения волновой функции.

Метод состоит из нескольких стадий. На первом этапе решается задача о движении электрона в определенном модельном потенциале, который должен как можно лучше отображать взаимодействие выбранного электрона с ядрами атомов и другими электронами. Найденные волновые функции используются для того, чтобы определить взаимодействие электрона с другими электронами и ядрами, уточняя потенциал. В дальнейшем опять решается задача нахождения волновых функций электрона для нового потенциала и нахождения из него следующего, более точного. Процедура продолжается до достижения сходимости (рис. 1).

$$\hat{F}[\{\varphi_j\}](1) = \hat{H}^{\text{core}}(1) + \sum_{j=1}^{n/2} [2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)],$$

Рис. 1 – Уравнение Хатри-Фока в общем виде

Атомный базисный набор – набор функций, который используется для построения молекулярных орбиталей, которые представляются как линейная комбинация функций этого набора с определенными весами или коэффициентами. Обычно этими функциями являются атомные орбитали, центрированные на атомах, хотя иногда функции центрируют на связях, на половинах р-орбитали и т. п.

Теория функционала плотности – метод расчета электронной структуры систем многих частиц в квантовой физике и квантовой химии. В частности, применяется для расчета электронной структуры молекул и конденсированного вещества. Является одним из наиболее широко используемых и универсальных методов в вычислительной физике и вычислительной химии. Твердое тело рассматривается как система, состоящая из большого числа одинаково взаимодействующих между собой электронов, удерживаемых вместе решеткой из атомных ядер. Основная идея метода заключается в использовании понятия электронной плотности в основном состоянии, ее распределение описывается одночастичным уравнением Шрёдингера (рис. 2).

$$\hat{K}_i(1)\varphi_j(1) = \varphi_i(1) \int \frac{\varphi_i^*(2)\varphi_j(2)}{r_{12}} dv_2$$

Рис. 2 – Уравнение для вычисления обменного интеграла

Результаты и их обсуждение. Кальцификация мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера была описана многими исследователями в течение последних десятилетий (1-3). Накопление р Тау (патологической формы нормального белка Тау) является ключевым признаком болезни Альцгеймера, болезни Пика и ряда других таупатий, приводя к потере способности нейронов функционировать. Исследования свидетельствуют о том, что нейроны, восприимчивые к тау-патологии, демонстрируют признаки повышенного уровня кальция в клетке. На основании этого была разработана кальциевая концепция развития БА.

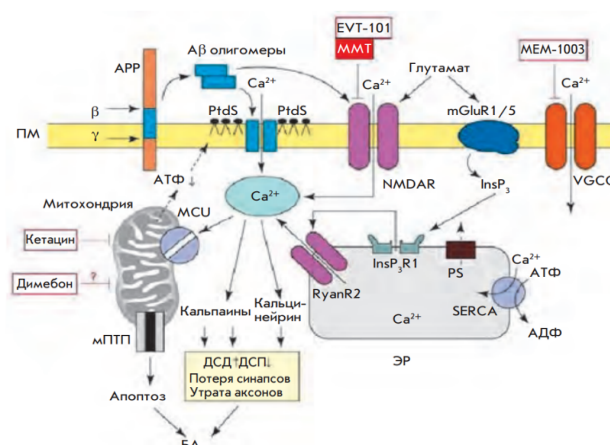


Рис. 4 – Схема кальциевой-дисрегуляции при БА

При БА задействованы многочисленные клеточные изменения, включая повреждение митохондрий, синаптическую дисфункцию, образование и накопление бета-амилоида (Aβ), образование и накопление гиперфосфорилированного тау-белка (p Tau), нарушение регуляции микроРНК, синаптическое повреждение и потерю нейронов у пациентов с БА (рис 4). Среди них митохондриальная дисфункция и синаптическое повреждение являются ранними событиями в процессе заболевания. Недавние исследования также показали, что вызванные Aβ и P-Tau дефекты аутофагии и митофагии являются важными событиями в патогенезе БА. Aβ формирует олигомеры, которые могут встраиваться в плазматическую мембрану и могут формировать проницаемые поры для ионов кальция [2].

Квантово- химическое исследование комплекса позволит более точно описать природу связи между p Tau белком и ионами кальция. В программе Gaussian09W было проведено моделирование квантовых эффектов комплекса. В программе был выбран базисный набор 3-21G. Выбор обусловлен необходимостью баланса между точностью описания валентных оболочек кальция и вычислительной эффективностью. Этот набор функций позволяет адекватно моделировать перераспределение электронной плотности при формировании координационных связей между кальцием и кислородными атомами фосфатных групп белка. По результатам моделирования было установлено следующее.

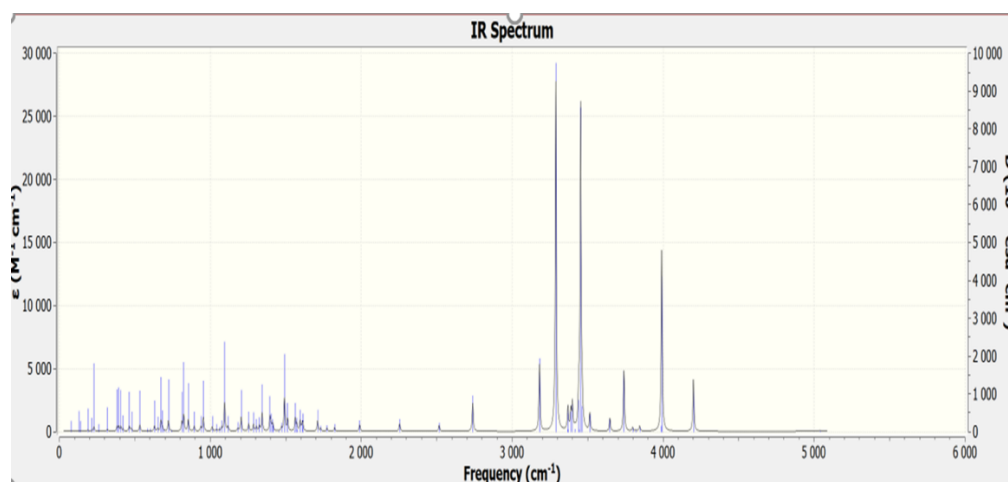


Рис. 5 – Спектральных частоты комплекса

Электронная энергия комплекса составила -1763,68 Хатри. Дипольный момент равен 17.91 Дебай (Дб). Наличие только положительных колебательных частот (0–422 см⁻¹) свидетельствует о том, что молекула находится в состоянии локального минимума, на поверхности потенциальной энергии. Спектр в представленном диапазоне типичен для гибких молекулярных каркасов слабых не ковалентных взаимодействий, так как преобладают низкочастотные колебания.

Выводы:

1. Результаты *in silico* подтвердили, что ионы кальция влияют на патологию р тау-белка, что может привести к развитию болезни Альцгеймера.
2. Комплекс р Тау белка и ионов кальция представляет собой равновесную, кинетически устойчивую структуру. Преобладают низкочастотные колебания. Спектр в представленном диапазоне (0–422 см⁻¹) типичен для крупных, гибких молекулярных каркасов, слабых нековалентных взаимодействий.

Литература

1. Reddy PH, Oliver DM Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2019 May 22;8(5):488. doi: 10.3390/cells8050488. PMID: 31121890; PMCID: PMC6562604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121890/> дата обращения 17.05.2026.
2. Tsolaki E, Csincsik L, Xue J, Lengyel I, Bertazzo S. Acta Biomater. Nuclear and cellular, micro and nano calcification in Alzheimer's disease patients and correlation to phosphorylated Tau 2022 Apr 15;143:138-144. doi: 10.1016/j.actbio.2022.03.003. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35259518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35259518> дата обращения 17.05.2026.
3. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, Brinkmalm G, Snellman A, Schöll M, Troakes C, Hye A, Gauthier S, Vanmechelen E, Zetterberg H, Rosa-Neto P, Blennow K. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol*. 2021 May;141(5):709-724. doi: 10.1007/s00401-021-02275-6. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33585983; PMCID: PMC8043944. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585983/> дата обращения: 17.05.2026.
4. Цышевский Р.В., Гарифзянова Г.Г., Храпковский Г.М. Квантово-химические расчеты механизмов химических реакций: учебно-методическое пособие / Р.В. Цышевский, Г.Г. Гарифзянов, Г.М. Храпковский, Издательство КНИГУ, Казань, 2012. – 87 с.
5. Менский М.Б. Квантовые измерения и декогеренция. Модели и феноменология: Пер. с англ. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2001. – 232 с.