

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Математическое моделирование ферментов, вовлеченных в синтез амилоида-бета, в рамках болезни Альцгеймера

Борисевич Дмитрий Игоревич

Студент

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: DandBDI@gmail.com

Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание, одной из возможных причин которого является образование бляшек, состоящих из β -амилоида. Его синтез в основном осуществляется нейронами. Предшественник амилоида, белок APP, конкурентно разрезается двумя секретазы (α - и β -), образующими разные продукты (CTF α и CTF β , соответственно). Оба продукта далее разрезаются γ -секретазой. В результате действия γ -секретазы на CTF β может образовываться несколько форм β -амилоида. Наиболее интересным представляется A β 42, т.к. он является основным компонентом бляшек. Основной целью работы является построение модели синтеза β -амилоида для изучения действия ингибиторов секретаз, участвующих в его синтезе.

Была создана математическая модель (система обыкновенных дифференциальных уравнений), описывающая превращения белка APP в β -амилоид посредством действия различных секретаз. Параметры модели были взяты из литературы или определены на основании экспериментальных данных. Для работы с моделью использовался пакет программного обеспечения DBSolve.

С помощью построенной модели были предсказаны эффективность действия ингибиторов различных секретаз, изменение соотношения различных форм β -амилоида после ингибирования, наиболее эффективное сочетание ингибиторов различных секретаз. Было изучено влияние различных мутаций на соотношение различных форм β -амилоида.

Литература

1. Э. Корниш-Боуден. Основы ферментативной кинетики. М., 1979.
2. M. P. Murphy, H. LeVine III. Alzheimer's Disease and the β -Amyloid Peptide // *Alzheimers Disease*. January 2010. 19(1): 311.
3. J. H. Stockley, R. Ravid, C. O'Neill. Altered β -secretase enzyme kinetics and levels of both BACE1 and BACE2 in the Alzheimer's disease brain // *FEBS Letters* 580 (2006) 6550–6560, 2006.
4. L. Touloukhonova, W. J. Metzler, M. R. Witmer, R. A. Copeland, J. Marcinkeviciene. Kinetic Studies on β -Site Amyloid Precursor Protein-cleaving Enzyme (BACE) // *The journal of biological chemistry*, vol. 278, no. 7, Issue of February 14, pp. 4582–4589, 2003.
5. Ye Ingrid Yin, Bhramdeo Bassit, Lei Zhu, Xia Yang, Chunyu Wang, and Yue-Ming Li. γ -Secretase Substrate Concentration Modulates the A β 42/A β 40 Ratio // *The journal of biological chemistry*, vol. 282, no. 32, pp. 23639–23644, 2007.

Конференция «Ломоносов 2012»

Слова благодарности

Выражаю признательность Демину Олегу Олеговичу за краткий курс ферментативной кинетики и обучение работе с DBSolve.