

**Динамическое взаимодействие пептида D3, разработанного для терапии
болезни Альцгеймера, с мембранно-связанным предшественником
 β -амилоидов**

Научный руководитель – Горделий Валентин Иванович

Корнилов Даниил Александрович

Аспирант

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: daniil.kornilov@phystech.edu

Болезнь Альцгеймера (БА) - нейродегенеративное заболевание, приводящее к тяжелой деменции. Несмотря на огромные усилия по борьбе с этой проблемой в настоящее время, эффективного лечения болезни не существует. Амилоидные $A\beta$ -пептиды, образующие бляшки в головном мозге в ходе патогенеза БА, являются продуктами последовательного расщепления белка-предшественника амилоида (APP). Недавно под руководством профессора Вильбольда были разработаны D3-подобные пептиды, которые разрушают $A\beta$ -агрегаты, останавливая развитие БА, и в настоящее время один из них находится на стадии клинических испытаний фазы II. В данной работе методами белковой инженерии, микротермофореза и ЯМР высокого разрешения мы показываем, что D3-пептид напрямую взаимодействует с предшественником $A\beta$ - трансмембранным фрагментом APP 672-726 (APP_{mc}), солюбилизованным в мицеллах додецилфосфохолина, используемого в качестве мембраномиметика. Молекулярно-динамическая релаксация полученного комплекса D3/APP_{mc} в явно заданном липидном бислое показала, что D3-пептид может принимать конформацию α -спирали и стабилизировать примембранную спиральную область APP через IDP/IDP взаимодействие. Кроме того, мы обнаружили, что семейные патогенные мутации (D693N и E694G), расположенные на C-конце спирали в примембранной области APP, значительно ослабевают D3/APP_{mc}-взаимодействие, что указывает на основной сайт взаимодействия D3/APP_{mc}, а также на важность локальных электростатических контактов в стабилизации комплекса. Структурные данные согласуются с результатами ELISA и вестерн-блоттинга, которые не выявили существенного влияния D3 на расщепление APP α, β, γ -секретазами, что согласуется со механизмом IDP/IDP взаимодействия D3/APP_{mc}. Таким образом, мы предполагаем, что D3-пептид взаимодействует с участком APP, задействованным в амилоидогенезе, ограничивая конформационное разнообразие в целом и способствуя его α -спиральности за счет предотвращения образования межмолекулярных водородных связей. В результате D3-пептид ингибирует ранние стадии перехода $A\beta$ в β -конформацию, которая предшествует токсической олигомеризации, останавливая развитие БА на самой ранней стадии. Работа поддержана Российским научным фондом (проект 20-64-46027).