

Изучение взаимодействий белка предшественника пептида бета-амилоида с D-пептидами

Научный руководитель – Охрименко Иван Станиславович

Крючкова Анастасия Константиновна

Студент (магистр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: kryuchkova.ak@phystech.edu

Болезнь Альцгеймера (БА) и другие виды деменции занимают 7 место из списка, в который входят 10 основных причин смертности по всему миру, согласно современной статистике ВОЗ. Однако, патогенез заболевания до сих пор остаётся не до конца разъясненным. Также стоит отметить, что на настоящий момент нет методов терапии, которые могли бы не замедлить развитие болезни, а излечить её [2]. Согласно амилоидной гипотезе, основное событие с которым связывают развитие БА – это накопление в нервной ткани агрегатов, которые образуют пептиды бета-амилоидов ($A\beta$). Мономеры $A\beta$ могут образовывать сайты нуклеации необходимые для роста фибрилл и дальнейшего образования амилоидных бляшек или образовывать токсичные олигомеры [1].

Перспективными лекарственными препаратами являются D-пептиды. RD2 и D3 - это D-пептиды, ранее полученные методом обратного фагового дисплея [4], полностью состоящие из D-аминокислотных остатков. Механизм их действия основан на связывании с гидрофильной частью мономеров $A\beta$, что уменьшает образование ими токсичных олигомеров [3].

Глобальной целью работы является описание взаимодействия белка предшественника пептида бета-амилоида (APP) и его форм с указанными D-пептидами и получение структурных данных высокого разрешения о комплексе образованного APP(672-726) и D-пептидами с помощью ЯМР-спектроскопии и других комплементарных методов. В частности, планируется проанализировать влияние патогенных мутаций на межмолекулярные взаимодействия предшественников $A\beta$, т.е. фрагментов APP с D-пептидами, являющимися перспективными лекарственными средствами. Достижение цели позволит выявить структурно-функциональные детерминанты и описать биофизические принципы межмолекулярных взаимодействий, отвечающих за процессы распознавания $A\beta$ и белка APP потенциальными лигандами, предотвращающими патогенетические процессы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, номер проекта 23-74-00024.

Источники и литература

- 1) Dieter Willbold et al. Amyloid-type Protein Aggregation and Prion-like Properties of Amyloids // Chem. Rev. 2021. V 121. P. 8285–8307
- 2) Urban AS, et al. Structural Studies Providing Insights into Production and Conformational Behavior of Amyloid- β Peptide Associated with Alzheimer's Disease Development //Molecules. 2021. V. 26. P. 2897.
- 3) van Groen, T., et al. In vitro and in vivo staining characteristics of small, fluorescent, A β 42-binding D-enantiomeric peptides in transgenic AD mouse models //ChemMedChem. 2009 V. 4. P. 276–282.
- 4) Zhang T et al. Interference with Amyloid- β Nucleation by Transient Ligand Interaction //Molecules. 2019. V. 24. P. 2129