

ВЛИЯНИЕ АМИЛОИД БЕТА ПЕПТИДА НА СВОЙСТВА ЛИПИДНОЙ СИСТЕМЫ С ХОЛЕСТЕРИНОМ И МЕЛАТОНИНОМ

Душанов Э.Б.^{1,2}, Кондела Т.^{1,3}, Ермакова Е.В.¹, Кучерка Н.^{1,4}, Холмуродов Х.Т.^{1,2}

¹Объединённый институт ядерных исследований, Дубна, Россия, dushanov@jinr.ru

²Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

³Университет П.И. Шафарика, Кошица, Словакия

⁴Университет имени Я.А. Коменского, Братислава, Словакия

Взаимодействие липидной мембраны с амилоидным пептидом и/или молекулами холестерина и мелатонина связано с природой и механизмами возникновения болезни Альцгеймера [1, 2]. В настоящей работе нами на основе методов нейтронографии, а также, методов компьютерного молекулярно-динамического (МД) моделирования, исследованы эффекты взаимодействия на структуру липидной мембраны, на основе модельного бислоя, состоящего из липидных молекул 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DOPC). Моделирование выявило изменение толщины липидного бислоя при введении дополнительных компонентов. Если присутствие холестерина приводит к увеличению толщины мембраны, то в случае мелатонина наблюдается противоположный эффект. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами эксперимента по нейтронной рефлектометрии, проведенные на однослойных мембранах. Анализ данных МД предоставил дополнительную информацию о механизме того, как холестерин и мелатонин вызывают изменения толщины мембран, которые наблюдались экспериментально. Стало очевидно, что две молекулы предпочитают накапливаться в разных частях мембраны. Предположительно, они по-разному влияют на конформацию гидрофобных частей липидов, что, в свою очередь, по-разному влияет на структуру всей мембраны.

Влияние Аβ-пептида наблюдается в увеличении площади и уменьшении толщины липидного бислоя. Расчёты потенциала средней силы показали локализацию амилоидного пептида между полярным и неполярным доменами липида. Расчёты функции радиального распределения показали образования сильных связей между атомами фосфатной группы липида и атомами N-конца и атомами радикалов пептида, тем самым, подтвердив результаты расчётов потенциала средней силы. Наиболее устойчивыми являются связи Gly25[N]:DOPC[O₁₄], Gly25[N]:DOPC[O₁₃], Asn27[N_D]:DOPC[O₁₁], Lys28[N_Z]:DOPC[O₁₄], Lys28[N_Z]:DOPC[O₁₃], Lys28[N_Z]:DOPC[P]. Эти результаты согласуются с гипотезой о токсическом действии пептида, изложенной в работе [3]. Кроме этого, наблюдается тенденция к денатурации пептидных молекул, что подтверждает взаимодействие пептида с фосфатной группой.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-72-20186.

1. *W. Stillwell*, Membrane-Associated Processes // *W. Stillwell (Ed.), An Introd. to Biol. Membr.* Second Ed., Elsevier, **2016**, pp. 499–519.
2. *J. McLaurin, A. Chakrabarty*, Characterization of ... // *Eur. J. Biochem.* **245**, 1997, pp 355–363.
3. *Д.Р. Бадреева и др.*, Нейтроны и молекулярное моделирование: по следам разрушения нейронных мембран бета-амилоид пептидом // *Новости ОИЯИ*, 2021, №4 (в печати).