

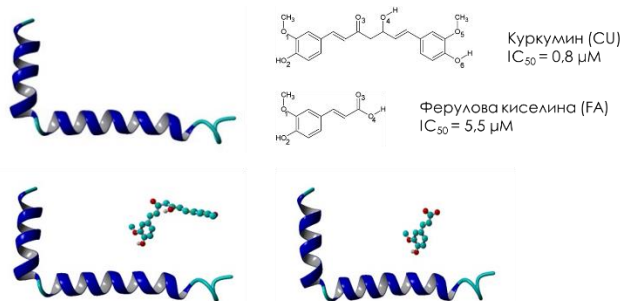
Молекулно-динамични симулации на β -амилоиден пептид в присъствие и отсъствие на инхибитори на агрегацията му Е. Саламанова, М. Атанасова, И. Димитров, И. Дойчинова Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София

Болестта на Алцхаймер е невродегенеративно заболяване с безсимптомно начало, бавно, но необратимо развитие на деменция и фатален край. Една от основните характеристики на заболяването са амилоидните плаки, които се образуват от неправилно нагънати амилоидни пептиди в кръвоносните съдове. Плаките запушват съдовете, които хранят нервните клетки, и те умират.

Целта на настоящото изследване е да се симулират взаимодействията между β -амилоидния пептид (A β) и молекула-инхибитор на агрегацията и да се установи механизма на инхибиране. Като инхибитори на агрегацията на A β бяха използвани куркумин (CU, силен инхибитор с IC₅₀ = 0,8 μ M) и ферулова киселина (FA, слаб инхибитор с IC₅₀ = 5,5 μ M).

❖ МД протокол

За целта бяха моделирани три системи: 1 молекула A β , 1 молекула A β + 1 молекула CU и 1 молекула A β + 1 молекула FA. Инхибиторите са позиционирани на случаен принцип в близост до пептида.

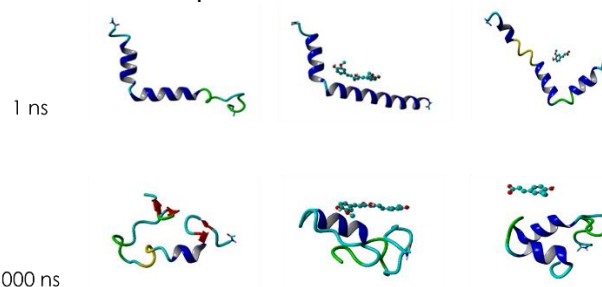


Фигура 1: Моделни системи: A β (горе ляво), A β + CU (долу ляво) и A β + FA (долу дясно).

Системите са поставени в октаедрични кутии, солватирани с изотоничен разтвор на NaCl. Първоначално енергията на системите е минимизирана за 5000 стъпки, следва загряване до 310 K (37°C) за 1 ns и еквилибриране при постоянно налягане. Движението на системите е симулирано за 1000 ns при постоянни налягане и температура със стъпка от 2 fs. Координатите на системите са записвани на всяка ns (1000 рамки).

❖ Резултати и обсъждане

Получените траектории показаха, че спиралната структура на пептида се разрушава в отсъствие на инхибитори и се запазва относително в тяхно присъствие.



Фигура 2: Координати на системите в началото на продукционната фаза (1-ва ns, горе) и в края на симулацията (на 1000та ns, долу).

Осреднените флуктуации на всяка аминокиселина от пептида по време на симулацията показват, че в отсъствие на инхибитор флуктуациите са почти равномерно разпределени по цялата дължина на пептида. В присъствие на CU, A β се стабилизира между 9-та и 32-та ак, а двата края остават подвижни. В присъствие на FA, стабилизацията обхваща по-къси участъци: между 9-та и 21-вата ак и между 28-та и 34-та. По време на симулацията бяха регистрирани над 400 вътрешномолекулни водородни връзки в A β пептида. В присъствието на инхибитори този брой не само се запази, но се добавиха и 94 водородни връзки между CU и A β , а между FA и A β връзките бяха 55. В 65% от връзките CU действа като донор на Н-връзка, а в 75% FA действа като акцептор. Средната продължителност на водородните връзки между CU и A β е 5,5 ns и е 2 пъти по-голяма от средната продължителност на връзките между FA и A β .

В заключение, МД симулациите на моделните системи показаха, че антиагрегантното действие на инхибиторите се дължи на относителното запазване на спиралната структурата на A β и множеството водородни връзки, които се образуват между пептида и инхибиторите.