

## Исследование процесса формирования периодической ячейки в амилоидных фибриллах

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

*Грызунов Никита Сергеевич*

*Студент (специалист)*

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

*E-mail: NikGR1@yandex.ru*

Болезнь Альцгеймера — одна из самых распространенных форм необратимых нейродегенеративных заболеваний. Чаще всего она затрагивает людей в возрасте от 65 лет. В 2009 году эта болезнь наблюдалась уже у 25 миллионов людей и с каждым годом эта цифра растет [2]. Заболевание сопровождается потерей памяти, дезориентацией, атрофией коры головного мозга, потерей кортикальных и субкортикальных нейронов. Эти нарушения связаны с накоплением амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков.

Нейрофибриллярные клубки, в основном, состоят из гиперфосфорилированных и агрегированных тау-белков. Амилоидные бляшки же, в свою очередь, состоят из двух форм  $\beta$ -амилоида разных длин (40 и 42 а. о.), которые являются продуктами двойного расщепления белка APP (amyloid precursor protein) [1]. Мономеры  $\beta$ -амилоида собираются в олигомеры, олигомеры — в протофибриллы, а они — в фибриллы. Так как агрегаты  $\beta$ -амилоида ответственны за развитие болезни, были предприняты многочисленные попытки изучения процессов формирования фибрилл  $\beta$ -амилоида, а также выявления их структур. Однако, по многим причинам, узнать многие подробности не удалось. Во-первых, мономеры и олигомеры  $\beta$ -амилоида не поддаются изучению многими стандартными методами структурной биологии в силу их гетерогенности и большой склонности к агрегации. Во-вторых, изучение структуры фибрилл затруднено из-за их нерастворимости. Но некоторые структурные особенности все же известны. Например, практически все наблюдаемые структуры содержат  $\beta$ -листы, а некоторые протофиламенты, сформированные из двух  $\beta$ -листов (в каждом мономере по две  $\beta$ -цепи), могут образовывать системы более высокого порядка [4].

Целью данной работы является выявление основных структур и ключевых процессов, лежащих в основе формирования агрегатов  $\beta$ -амилоида из мономеров, и дальнейшего изучения их роли в образовании структуры  $\beta$ -амилоидных фибрилл. Эта информация может играть ключевую роль в разработке методов предотвращения формирования фибрилл и агрегатов амилоида, что является потенциально успешной стратегией в лечении болезни Альцгеймера.

Было проанализировано конформационное пространство модельных систем, содержащих различное число мономеров  $\beta$ -амилоида 40, с целью выявления промежуточных состояний между свободной формой и формой фибриллы. В качестве конечных точек процесса формирования фибрилл были взяты известные структуры из банка PDB: 2M4J и 2LNQ. Анализ проводился с использованием методов молекулярной динамики и метадинамики, реализованных программами GROMACS и Plumed, в частности, стандартный метод молекулярной динамики, метод HREX (Hamiltonian replica exchange) [3], а также Adaptive Sampling Molecular Dynamics.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова. [5]

### Источники и литература

- 1) 1) Armand S. Schachter, Kenneth L. Davis. Alzheimer's disease // Dialogues Clin Neurosci, 2(2): 91–100 (2000).
- 2) 2) Chengxuan Qiu, Miia Kivipelto, Eva von Strauss. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention // Dialogues Clin Neurosci, 11(2): 111–128 (2009).
- 3) 3) Giovanni Bussi. Hamiltonian replica-exchange in GROMACS: a flexible implementation // Molecular Physics Vol. 00, No. 00, Month 2013, 1–9 (2013).
- 4) 4) Nasica-Labouze, J., Nguyen, P. H., Sterpone, F., Berthoumieu, O., Buchete, N.-V., Coté, S., Derreumaux, P. et al. Amyloid  $\beta$  Protein and Alzheimer's Disease: When Computer Simulations Complement Experimental Studies // Chemical Reviews, 115(9), 3518–3563 (2015).
- 5) 5) Vl. Voevodin, A. Antonov, D. Nikitenko, P. Shvets, S. Sobolev, I. Sidorov, K. Stefanov, Vad. Voevodin, S. Zhumatiy: Supercomputer Lomonosov-2: Large Scale, Deep Monitoring and Fine Analytics for the User Community // Supercomputing Frontiers and Innovations, Vol.6, No.2 (2019). pp.4–11. DOI:10.14529/jsfi190201