

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛИЗИНОВЫХ ДЕНДРИМЕРОВ С ФРАГМЕНТАМИ АМИЛОИДНЫХ ПЕПТИДОВ И ФИБРИЛ. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА

Хамидова Д.Н., Попова Е.В., Ильяш М.Ю., Неелов И.М.¹

Университет ИТМО, 197101, Кронверкский пр. 49, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹Институт высокомолекулярных соединений, 199004, Большой пр.31, Санкт-Петербург, Российская Федерация, i.neelov@mail.ru

Лизиновые дендримеры широко применяются в биомедицине, хотя они и не так хорошо исследованы по сравнению с полиамидоамиными (ПАМАМ) и некоторыми другими синтетическими дендримерами. Известно, что положительно заряженные полиамины могут ингибировать агрегацию прионов. В частности было экспериментально показано, что синтетические протонированные дендримеры (в частности ПАМАМ) могут модулировать агрегацию амилоидных пептидов и разрушать существующие зрелые амилоидные фибриллы в растворе. В наших последних работах мы показали, что менее токсичные лизиновые дендримеры (на базе аминокислотного остатка лизина) также могут модулировать агрегацию амилоидных пептидов [1]. Целью настоящей работы является понимание физических механизмов этой модуляции с помощью молекулярного моделирования. Все расчеты проводились методом молекулярной динамики на полноатомных моделях с использованием современного силового поля AMBER99SB-ildn. Как было показано ранее, разрушение амилоидных фибрилл с помощью дендримеров сильно зависит от pH системы (что связано с изменением заряда амилоидных пептидов при изменении pH). Разрушение особенно эффективно при pH=5, когда каждый пептид имеет небольшой отрицательный заряд. Мы рассмотрели в моделировании три случая, когда суммарный заряд каждого пептида равен +1, 0 и -1. Во всех рассмотренных случаях, фрагменты фибрилл достаточно стабильны, но разрушение фибрилл с помощью дендримера происходит только если пептиды имеют отрицательный заряд. Основным результатом моделирования является демонстрация быстрого и необратимого связывания свободных амилоидных пептидов в лизиновом дендримере и демонстрация разрушения фрагмента амилоидных фибрилл противоположно заряженным лизиновым дендримером. Эта работа была поддержана грантом Правительства РФ 074-U01. Расчеты проводились на суперкомпьютерном комплексе МГУ «Ломоносов» [2].

Литература.

1. Neelov I.M. et al, Molecular Properties of Lysine Dendrimers and their Interactions with Ab-Peptides and Neuronal Cells, Current Medicinal Chemistry, 20, №7, 2013, p.134.
2. Воеводин Вл.В., Жуматий С.А., Соболев С.И., Антонов. А.С., Брызгалов П.А., Никитенко Д.А., Стефанов К.С., Воеводин Вад. В. Практика суперкомпьютера "Ломоносов" // Открытые системы, №7, 2012, Стр. 36-39.