

Новые пептидные ингибиторы амилоидизации альфа-синукленина

М.С. Юдин^{1,2*}, А.М. Варижук^{1,2}, В.А. Манувера^{1,2}, К.А. Бровина^{1,2}, С.Э. Алиева¹,
Н.А. Баринов¹, Д.Н. Клинов^{1,2}

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва, Россия

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

* iudin.ms@phystech.edu

Ключевые слова: альфа-синуклеин; амилоидизация; синуклеинопатии; пептидный ингибитор

Novel peptide inhibitors of alpha-synuclein amyloidization

M. Iudin^{1,2*}, A. Varizhuk^{1,2}, V.A. Manuvera^{1,2}, K.A. Brovina^{1,2}, S.E. Alieva¹, N.A. Barinov¹,
D.N. Klinov^{1,2}

¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

* iudin.ms@phystech.edu

Key words: alpha-synuclein; amyloidization; synucleinopathies; peptide inhibitor

Альфа-синуклеин (SNCA) является регулятором слияния мембран и высвобождения нейромедиаторов из пресинаптических везикул. В норме его N-концевой участок взаимодействует с липидами и имеет альфа-спиральную укладку, тогда как центральный и C-концевой фрагменты конформационно не упорядочены. Наличие мутаций в центральном фрагменте и ряд иных факторов повышают риск олигомеризации SNCA с образованием аморфных агрегатов и кросс-бета структур амилоидного типа – фибрилл. SNCA агрегирует с образованием нерастворимых фибрилл при патологических состояниях, таких как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви и множественная системная атрофия и другие синуклеинопатии.

Для предотвращения процесса амилоидизации SNCA применимы синтетические пептиды. Общий принцип их дизайна сводится к отбору коротких последовательностей, конкурирующих с бета-листами из ядра фибрилл за другие бета-листы SNCA и таким образом нарушающих кросс-бета укладку. На основании данных о конформациях всех типов фибрилл SNCA нами были разработаны природный пептид и его ретроинвертированный аналог, потенциально ингибирующие амилоидизацию большинства мутантов SNCA и не оказывающие активирующего действия ни на один из них.

Данные пептиды, а также контрольные пептиды, были протестированы с различными мутантными вариантами SNCA, встречающимися у пациентов с болезнью Паркинсона, а также с белком дикого типа. Образование фибрилл отслеживали методом флуориметрии с флуорогенным зондом на амилоиды и верифицировали методом атомно-силовой микроскопии. Результаты подтвердили эффективность природного пептида. Он не уступал лидеру из числа природных по ингибиторной активности в отношении мутанта SNCA E46K (60%) и превосходил его с прочими мутантами (98% ингибирования).

Финансирование: Исследование поддержано ГЗ № 17.002.24.800 «Шаперон».