

Neutrons in search of origins of Alzheimer's disease

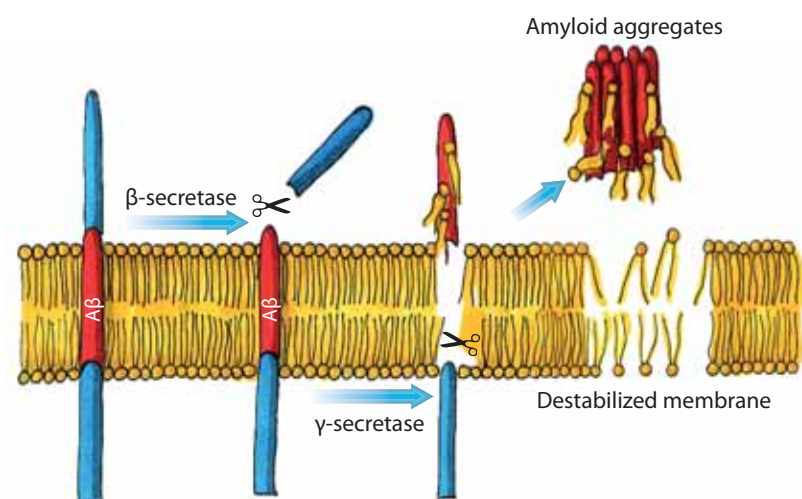
With the development of modern neutron sources and an increase in the power of high-performance computing clusters, a new round of research on Alzheimer's disease, which occupies an important place in biomedical research, has begun. Of course, the investigation of this disease is far from complete, but a number of important results have already been obtained, such as hypotheses describing the causes of the disease, models describing the interactions leading to its onset (Fig. 1) [1]. The most important thing is that there are proposals on possible methods of combating the disease. Perhaps the use of neutron scattering for a

more thorough study of the interaction of the A β peptide with the membrane will become part of the final solution in the fight against Alzheimer's disease.

Using small-angle neutron (SANS) and X-ray scattering and inelastic neutron scattering, carried out at the YuMO and NERA instruments of the IBR-2 reactor, calorimetry, densitometry and molecular dynamics simulations on the heterogeneous HybriLIT platform, light was shed on the effect of cholesterol and melatonin on peptide-membrane interactions. When cholesterol is added to the membrane, the location of the peptide does not

Fig. 1
Sketch of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease.

Рис. 1
Эскиз амилоидной гипотезы возникновения болезни Альцгеймера.



Нейтроны в поиске первопричин болезни Альцгеймера

С развитием современных источников нейтронов и увеличением мощностей вычислительных кластеров начался новый виток в изучении болезни Альцгеймера, занимающей важнейшее место в биомедицинских исследованиях. Безусловно, исследование данного заболевания далеко от завершения, однако уже получен ряд важных результатов. Исследования показали, что амилоидные бляшки, которые раньше считались причиной болезни, на самом деле являются следствием нарушений мембран нейронов, вызванных отдельными молекулами амилоида или его маленькими агрегатами (рис. 1) [1]. Следовательно, есть надежда, что такое взаимодействие амилоида с мембраной можно будет контролиро-

вать, управляя свойствами самой мембраны, а именно ее текучестью. Применение методов рассеяния нейтронов для более детального анализа взаимодействия клеточной мембраны и пептида бета-амилоида возможно станет шагом к окончательной победе над болезнью Альцгеймера.

Используя малоугловое рассеяние нейтронов (МУРН) и рентгеновских лучей и неупругое рассеяние нейтронов, проводимые на установках ЮМО и НЕРА реактора ИБР-2, калориметрию, денситометрию и моделирование методом молекулярной динамики на гетерогенной платформе HybriLIT, было рассмотрено взаимодействие пептида бета-амилоида с модельными липидными мембранами, содержащими холесте-

change much. The addition of melatonin to the membrane, on the contrary, affects the position of the peptide, presumably shifting it towards the water-lipid interface.

At the same time, the effect of the influence of temperature on the rearrangement of the membrane shape (change in the size of spherical vesicles and the formation of nanodisks) was first discovered, which is directly related to the presence of the peptide in the membrane [2]. This process is completely reversible, and in the absence of the peptide, the size of vesicles remains unchanged, which unambiguously indicates the destructive action of the peptide (Fig. 2).

The information obtained in this research on correlations between the structure and functions of

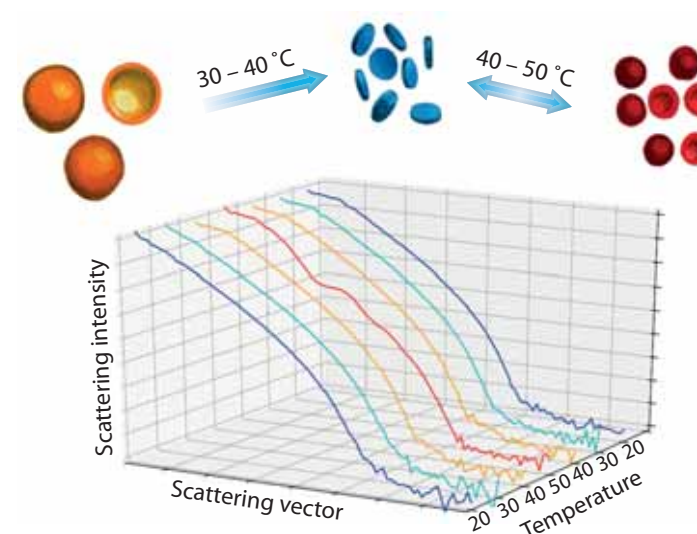
membranes is obviously of interest to the applied and pharmaceutical research that relates to studies of intercellular communication, protein transport, and regulation of cholesterol capture and transport. For example, the obtained results demonstrate the key role of membrane viscosity for the peptide incorporation into it, namely, a significant decrease in the effect of peptide insertion into the membrane that is loaded with melatonin, compared to a neat membrane or a membrane loaded with cholesterol. The results can be used in further studies of the pathogenicity of this amyloid, since they may provide some insight into the molecular mechanism of the protective function of melatonin in Alzheimer's disease.

Fig. 2

SANS curves demonstrating the destructive effect of amyloid beta peptides on the model membrane by changing its shape from large vesicles to vesicles of small sizes and nanodisks.

Рис. 2

Кривые МУРН, демонстрирующие деструктивное влияние пептида бета-амилоида на модельную мембрану изменением ее формы от больших везикул до везикул малого размера и нанодисков.



рин и мелатонин. При добавлении холестерина в мембрану локализация пептида практически не изменяется. Добавление в мембрану мелатонина, обладающего разжижающим эффектом, оказывает влияние на локализацию пептида, предположительно смещая его в сторону водно-липидной границы.

При этом впервые обнаружен эффект влияния температуры на перестроение формы мембраны (изменение размера сферической везикулы и формирование нанодисков), который непосредственно связан с присутствием пептида в мембране [2]. Этот процесс полностью обратим, и в отсутствие пептида размеры везикул остаются без изменений, что однозначно свидетельствует о разрушающем действии пептида (рис. 2).

Получаемая в ходе данного исследования информация о взаимосвязи структуры и функций мембран представляет несомненный интерес в прикладных и фармацевтических областях. Например, полученные результаты демонстрируют ключевую роль вязкости мембраны при встраивании в нее пептида, а именно значительное уменьшение влияния пептида в мембране с мелатонином по сравнению с модельной мембраной и мембраной с холестерином, и могут быть использованы в дальнейших исследованиях патогенности этого амилоида, поскольку они могут дать некоторое представление о молекулярном механизме защитной функции мелатонина при болезни Альцгеймера.