МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОФИЗИКА

УДК 547.962:541.63

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕТА-АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА 25-35

© 2023 г. Г.А. Агаева*, #, Г.З. Наджафова**

*Институт физических проблем Бакинского государственного университета, ул. З. Халилова, 23, Баку, AZ-1148, Азербайджан **Азербайджано-французский университет, ул. Низами, 183, Баку, AZ1010, Азербайджан #E-mail: gulshen@mail.ru

Поступила в редакцию 21.12.2022 г. После доработки 21.12.2022 г. Принята к публикации 21.06.2023 г.

При болезни Альцгеймера в механизме нейродегенерации важную роль играет бета-амилоидный пептид (А β). Отдельный фрагмент бета-амилоидного пептида А β (25-35) (с последовательностью GSNKGAIIGLM) считается функциональным доменом амилоидного пептида А β , ответственным за его нейротоксические свойства и биологически активной областью А β . Конформационный анализ методом молекулярной механики каждого пептидного сегмента С-концевой части пептида выявил ограниченное число наиболее вероятных конформаций и достаточно четко определил силы, стабилизирующие структуры. Полученные результаты показали, что пептид А β (25-35) энергетически предпочтительно принимает а-спиральную конформацию на С-концевом октапептидном сегменте. Для моделирования картины внутримолекулярной подвижности молекулы пептида А β (25-35) был применен метод молекулярной динамики. Показано, что в низкоэнергетических конформациях пептида А β (25-35) гибкие структуры в его N-концевой области по-разному ориентированы по отношению к структурам в С-концевой части.

Ключевые слова: бета-амилоидный пептид 25-35, конформация, метод молекулярной механики, метод молекулярной динамики.

DOI: 10.31857/S0006302923050058, **EDN:** PGRHNS

Как известно, болезнь Альцгеймера является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний и причиной деменции. Заболевание патологически характеризуется агрегацией двух белков в тканях головного мозга, а именно бета-амилоида (АВ) и тау-белка, специфичного для мозга. Имеются совокупные доказательства того, что пептиды Аβ самообразуются в растворимые олигомеры и нерастворимые фибриллы [1]. Пептид Аβ(25-35) обладает многими характеристиками полноразмерного Аβ(1-40/42), включая его амфифильную природу и склонность к агрегации. Его присутствие *in vivo* было доказано лишь недавно, но токсичность фибриллярного Аβ(25-35) по отношению к нейрональным клеткам in vitro была показана ранее [2, 3]. Имеются также данные о том, что мономерная форма этого пептида сама по себе может быть цитотоксичной [3]. Механизм токсичности амилоидного пептида остается невыясненным. Тем не менее, многие важные детали о растворимом пептиде Аβ, включая его пространственную структуру, отсутствуют или противоречат друг другу. Следовательно, изучение конформационных свойств пептида $A\beta(25-35)$ в его растворимой мономерной форме может сыграть существенную роль в определении природы более ранних его видов до олигомерации. Можно сделать предположение, что конформации, принимаемые пептидом $A\beta(25-35)$ в растворе, чрезвычайно чувствительны к используемым методам и экспериментальным условиям. Среди стабильных структур с общей α -спиральной конформацией на α -конце наблюдается значительное разнообразие различных конформаций на α -концевом тетрапептиде.

Одни исследования были направлены на исследование мембрано-опосредованной структуры амилоидного пептида $A\beta(25-35)$ для выяснения структурно-функциональных взаимосвязей пептида [4, 5]. В других исследованиях была определена конформация раствора пептида $A\beta(25-35)$ с использованием гидрофобных растворителей, таких как трифторэтанол и гексафторизопропанол. Например, исследование методом кругового дихроизма показало, что $A\beta(25-35)$ принимает упорядоченную конформацию, включающую не-

которую α-спираль, с увеличением концентрации трифторэтанола [6], или же дает неупорядоченные структуры в метаноле [7]. В исследовании с использованием спектроскопии колебательного кругового дихроизма было показано, что Аβ(25-35) в растворе диметилсульфоксида принимает структуру β-витка [8]. Кроме того, с помощью метода ядерно-магнитного резонанса была определена трехмерная структура Аβ(25-35), было показано, что в растворе, содержащем гексафторизопропанол/воду (20/80 по объему), пептид имеет менее регулярную свернутую форму в С-концевой области пептида с β-поворотом в сегменте 25-28 [9]. Другое ЯМР-исследование показало, что Аβ(25-35) принимает спиральновитковую структуру в растворе, содержащем по меньшей мере 50% гексафторизопропанола. Эта структура имеет частично упорядоченный поворот на N-конце (остатки 26-28), за которым следует α -спираль из остатков 28—31 и 3₁₀-спираль, охватывающая С-концевые остатки 32-34 [10]. В то же время было обнаружено, что в растворе, содержащем 50% трифторэтанола, на участке от Ala30 до Met35 пептид $A\beta(25-35)$ принимает α спиральную конформацию [11]. Были предприняты попытки охарактеризовать конформацию $A\beta(25-35)$ в водных растворителях [10, 12–15]. В то же время расчеты энергетического ландшафта показывают, что развернутые конформации пептида вместе с с-спиралью являются важными промежуточными продуктами для олигомеризации пептида Аβ(25-35), приводящей к образованию амилоида [13]. Тем не менее, многие важные детали о мономерном АВ(25-35), включая его пространственную структуру, отсутствуют или противоречат друг другу. Следовательно изучение конформационных свойств пептида АВ(25-35) в его растворимой мономерной форме может сыграть существенную роль в определении природы более ранних его видов до олигомеризации. Известно, что для выяснения механизма биологического эффекта пептидной молекулы необходимо знание пространственного строения и конформационных возможностей этого пептида. Поэтому основной целью настоящей работы является исследование конформационных свойств молекулы бета-амилоидного пептида (25-35), необходимых для определения основных структурных требований для межмолекулярного взаимодействия.

МЕТОД РАСЧЕТА

Исследование пространственного строения молекулы бета-амилоидного пептид (25-35) проводили методом молекулярной механики с использованием стандартной геометрии. При конформационном расчете пептида учитывали невалентные и электростатические взаимодействия,

водородные связи и торсионные потенциалы. Расчет проводили согласно фрагментарному анализу молекулы. Использованная в данном исследовании классификация пептидных структур и потенциальные функции расчетной схемы полуэмпирического конформационного анализа и их параметризация описана в работах [16–19]. При обсуждении результатов расчета была использована принятая классификация пептидных структур [20]. Конформационное состояние каждого остатка определялось значениями двугранных углов ϕ , ψ и ω основной цепи и χ^{l} боковых цепей. Углы ф и ψ основной цепи в конформациях находятся в низкоэнергетических областях стерической карты: $R (\phi, \psi = -180^{\circ} \div 0^{\circ}), B (\phi = -180^{\circ} \div 0^{\circ}),$ $\psi = 0^{\circ} \div 180^{\circ}), L (\phi, \psi = 0^{\circ} \div 180^{\circ})$ и $P (\phi = 0^{\circ} \div 180^{\circ})$ $\psi = -180^{\circ} \div 0^{\circ}$). Введено понятие формы остатка, которое характеризует область (R, B, L или P) значений углов ф и у. Поиск минимумов потенциальной энергии осуществляли методом сопряженных градиентов, ранее описанным и примененным в работе [20]. Расчет стабильных конформаций молекулы проводили с помощью программы [21], основанной на матричном методе определения координат атомов, предложенном Германсом и Ферро [22], и потенциальных функциях с параметризацией, разработанных Шерагой и др. [23]. Представленная программа позволяет рассчитывать энергетические и геометрические параметры исследуемых молекул. В текущей версии этой программы энергия рассчитывается как сумма независимых вкладов энергий невалентных, электростатических взаимодействий, энергий торсионных барьеров и водородных связей. Затем минимизируют энергию поглощенной молекулы по методу Пауэлла-Дэвидсона-Флетчера [24]. Невалентные взаимодействия оценивали сначала с использованием потенциала Леннарда-Джонса с параметрами, предложенными Шерагой [23], а затем с использованием потенциалов, опубликованных в работах [18, 19] с учетом известных экспериментальных ограничений на расстояния и двугранные углы. Отсчет двугранных углов вращения φ, ψ, ω и χ^i проведен согласно общепринятой номенклатуpe IUPAC-IUB [25].

Метод молекулярной динамики, основанный на компьютерном решении уравнения движения Ньютона, позволяет проследить конформационное поведение молекулы во времени. Достаточно широкие диапазоны этого метода позволяют обратиться к исследованию от небольших пептидных молекул до белков, в вакууме и в присутствии растворителя [26—32]. Молекулярная динамика молекул проводилась в следующей последовательности: 1) ввод начальных данных, 2) минимизация энергии, 3) нагрев до 300K, 4) равновесные симуляции, 5) молекулярное моделирование.

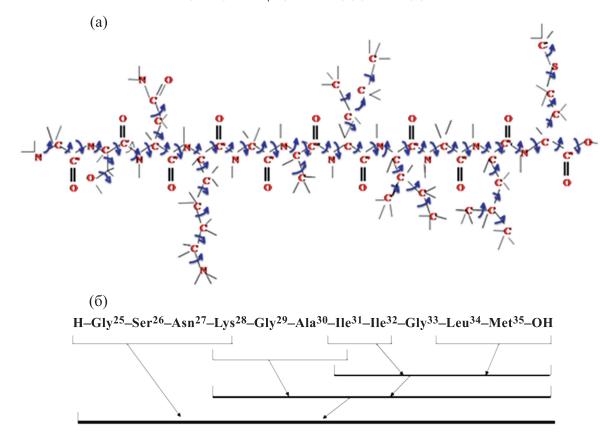


Рис. 1. Атомная расчетная модель и переменные двугранные углы молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) (а) и схема его фрагментарного расчета (б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчетная атомная модель амилоидного пептида Аβ(25-35), содержащая 157 атомов и 59 углов вращения, показана на рис. 1а. Конформационный анализ этой молекулы был проведен на основе расчетной схемы, представленной на рис. 1б. Конформацию пептида Аβ(25-35) анализировали с использованием пошагового подхода для сравнения конформационных свойств фрагментов. Каждый шаг был разбит на несколько последовательно решаемых структурных задач. На первом этапе конформационного анализа амилоидного пептида Аβ(25-35) исследовали конформационные свойства его N-концевого тетрапептидного фрагмента Gly25-Ser26-Asn27-Lys28. Этот фрагмент содержит гидрофильный остаток лизина с положительно заряженной боковой цепью, подвижный остаток глицина и два полярных остатка, серин и аспарагин. Варианты структуры этого фрагмента составлены с учетом характеристик всех восьми возможных форм тетрапептида. Начальные приближения конформационных состояний пептида основывались на низкоэнергетических конформационных состояниях соответствующих монопептидов, тогда как боковые цепи остатков тетрапептида могли быть координированы либо наружу, либо внутрь. Остаток глицина, у которого отсутствует боковая цепь, действует как шарнирный элемент в этой тетрапептидной цепи. Оптимальные конформации глицина представляют все четыре области графика конформации: R, B, L и Р. Энергетическое распределение оптимальных конформаций тетрапептида свидетельствует о том, что этот фрагмент обладает значительной конформационной гибкостью. Но самые низкоэнергетические конформации этого фрагмента принимают полностью свернутую структуру. Некоторые низкоэнергетические конформации содержат повороты, на что указывает расстояние между атомами Са первого и четвертого остатков, составляющее менее 7 Å. Остальные конформации характеризуются полностью развернутой формой остова, что свидетельствует о наличии неупорядоченных структур. Наиболее низкоэнергетическими конформациями среднего тетрапептида Lys28-Gly29-Ala30-Ile31 были структуры, содержащие только две основные формы. Один из них принимает полную α-спиральную структуру, в то время как в другой основной форме остаток Lys существует в конформационном состоянии В ($\phi = -180^{\circ} - 0^{\circ}$, $\psi = 0^{\circ} - 180^{\circ}$), за которым следует короткий α-спиральный сег-

Таблица 1. Энергетические вклады в низкоэнергетических конформациях молекулы бета-амилоидного пептил	да
(25-35)	

Конформация	Энергетические вклады, ккал/мол					
Конформация	$E_{ m HeB}$	$E_{ m элc}$	E_{topc}	$E_{ m a6c}$	$E_{\text{отн}}$	
$RR_{1}R_{1}R_{32}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$	-57.8	17.9	7.6	-32.3	0	
$RR_{1}B_{3}B_{12}R_{R1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$	-56.3	17.9	7.3	-31.1	1.2	
$BR_{1}R_{3}R_{22}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$	-55.0	17.0	7.1	-30.9	1.4	
$RB_{1}R_{3}R_{22}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32} \\$	-53.7	16.1	6.9	-30.8	1.5	
$BB_{1}B_{1}R_{32}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32} \\$	-52.3	15.4	7.1	-29.9	2.4	
$BB_{1}R_{1}R_{22}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32} \\$	-52.7	16.4	6.8	-29.6	2.7	
$RB_{1}B_{1}R_{22}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32} \\$	-54.0	16.1	8.6	-29.3	3.0	
$BR_{1}B_{3}B_{12}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32} \\$	-51.5	16.4	7.2	-27.9	4.4	
$BB_{1}B_{1}B_{32}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32} \\$	-48.4	16.6	6.8	-25.0	7.3	
$RR_{2}B_{2}R_{22}RR_{1}R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$	-48.4	15.9	7.6	-24.9	7.4	
$BR_1B_3B_{12}BB_2R_{32}R_{32}BB_{21}B_{32}$	-46.4	16.1	5.9	-24.4	7.9	

мент. С-концевая часть пептидной последовательности содержит в основном аминокислотные остатки с объемными гидрофобными боковыми цепями. Почти все остатки С-концевого пентапептида несут большие неполярные боковые цепи, за исключением глицинового остатка, который вообще не имеет боковой цепи. Чтобы уменьшить количество возможных начальных приближений энергии для С-концевого пентапептида, мы сначала определили оптимальные конформации фрагментов дипептида Ile31-Ile32 и Leu34-Met35. Их конформационный анализ определил набор допустимых конформаций для каждого дипептида; эти наборы использовали для отбора исходных вариантов структуры С-концевого пентапептида. Полученное энергетическое распределение оптимальных структур данного пентапептида приводит только к одной энергетически предпочтительной конформации только с α-спиральной структурой. Спиральный виток сближает N- и C-концевые участки фрагмента с образованием водородной связи NH(Met35)... CO(Ile31). В то же время боковая цепь Ile31 сближена с боковыми цепями Leu34 и Met35, что облегчает их невалентные взаимодействия. Последующий анализ С-концевого октапептида провостабильными конформациями, представляющими все восемь форм тетрапептида Lys28-Gly29-Ala30-Ile31, и наиболее стабильными конформациями С-концевого пентапептида. Анализ рассчитанных вариантов С-концевого октапептида (28-35) показал, что полностью α-спиральная конформация имеет наименьшую энер-

гию, а все остальные низкоэнергетические конформации имеют короткий α-спиральный виток на С-конце молекулы. Другими словами, более длинная α-спиральная структура на С-конце пептида является наиболее благоприятной конформацией для октапептида. Следующий этап нашего анализа касался оптимальных конформаций полноразмерной молекулы ундекапептида Аβ(25-35) на основе стабильных конформаций N-концевого тетрапептида Gly25-Ser26-Asn27-Lys28 и С-концевого (28-35) октапептид. Конформационный анализ каждого пептидного сегмента Сконцевой части выявил ограниченное число наиболее вероятных конформаций и достаточно четко определил силы, стабилизирующие структуры. Конформационный анализ всей молекулы пептида Аβ(25-35) выявил ограниченное количество низкоэнергетических структур. Поэтому в качестве исходных конформаций пептида Аβ(25-35) мы рассмотрели 600 конформаций, относящихся к разным формам пептидного остова, и оптимизировали их геометрию за счет минимизации энергии. Наши расчеты показали, что пептид в свободном состоянии принимает конформации с а-спиральной структурой $RR_1R_1R_{32}RR_1R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$. Водородные связи между карбонильным кислородом и амидными группами пептидных звеньев NH(Gly33)... NH(Leu34)...OC(Ala30) OC(Gly29),NH(Met35)...OC(Ile31) характерны для всех низкоэнергетических структур, содержащих α-спираль структуру на С-конце. В табл. 1 представлены энергетические вклады всех типов взаимодей-

Таблица 2. Величины двугранных углов (град) аминокислотных остатков ундекапептида бета-амилоидного пептида (25-35) в низкоэнергетических конформациях

Остаток	Мо конформонии	Основная цепь			Боковая цепь				
Octator	№ конформации	j	У	W	c1	c2	c3	c4	c5
Gly ²⁵	I	-51	-57	181					
	II	-61	-75	172					
Ser ²⁶	I	-78	-40	179	-59	180			
	II	-64	-46	170	-59	180			
Asn ²⁷	I	-70	-31	-184	67	-94			
	II	-89	133	183	182	93			
Lys ²⁸	I	-75	-45	-186	-65	181	180	180	180
	II	-120	108	183	-59	180	180	181	180
Gly ²⁹	I	-65	-30	181					
Gly ²	II	-73	-31	183					
Ala ³⁰	I	-70	-50	185	60				
	II	-69	-42	184	60				
İle ³¹	I	-70	-50	182	-65	184	173	187	
	II	-80	-47	182	-60	185	175	188	
İle ³²	I	-66	-35	-183	-64	183	173	186	
	II	-68	-37	178	-64	184	172	186	
Gly ³³	I	-62	-38	-178					
	II	-64	-34	182					
Leu ³⁴	I	-79	-64	-175	175	65	59	57	
	II	-79	-64	185	175	65	60	57	
Met ³⁵	I	-98	-52	-181	-59	180	181	180	
	II	-98	-52	179	-54	181	181	180	

Примечание. Конформация I — $RR_1R_1R_{32}RR_1R_{32}RR_{21}R_{32}$ ($E_{\text{отн}}=0.0$ ккал/моль), конформация II — $RR_1B_3B_{12}RR_1R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$ ($E_{\text{отн}}=1.2$ ккал/моль).

связанных с низкоэнергетическими конформациями пептида АВ(25-35). Исследование показало, что конформации молекулы ундекапептида Аβ(25-35) характеризуются подвижностью его N-концевого трипептида и в то же время значительной жесткостью его С-концевого октапептидного фрагмента. Среди стабильных структур с общей α-спиральной конформацией на Сконце наблюдается значительное разнообразие различных конформаций на N-концевом тетрапептиде. В табл. 2 приведены величины двугранных углов двух стабильных конформационных состояний бета-амилоидного пептида (25-35). Как можно видеть, в результате расчетов были определены энергетически предпочтительные области двугранных углов, взаимное расположение остатков и выявлена тенденция к образованию регулярной α-спиральной структуры в низкоэнергетических конформациях бета-амилоидного пептида (25-35). Соответственно, гибкие структуры в N-концевой области Аβ(25-35) поразному ориентированы по отношению к структурам в С-концевой части в низкоэнергетических конформациях. Вполне вероятно, что укладка мономера Аβ(25-35) в виде α-спиральной структуры необходима для облегчения межмолекулярной упаковки АВ внутри олигомеров. Образование внутримолекулярной α-спирали может происходить как естественное следствие пространственной укладки мономера Аβ(25-35). После формирования межмолекулярных взаимодействий между этими спиральными мономерами Ав происходит олигомеризация пептидов с их последующей конформационной реорганизацией и образованием удлиненных β-листов, которые составляют зрелые амилоидные фибриллы. Этот подтверждается предыдущими механизм исследованиями фибриллогенеза пептидов Ав [33], где было показано, что он действует при фибриллогенезе модельного пептида «спираль поворот-спираль» [34]. В то же время αспиральный компонент в мономерной структуре пептида АВ(25-35) в водном растворителе, повидимому, играет роль в инициировании агрегации пептидов.

На втором этапе исследования использовали метод молекулярной динамики, который позволил моделировать картину внутримолекулярной подвижности молекулы бета-амилоидного пептида (25-35). В качестве начальных приближений

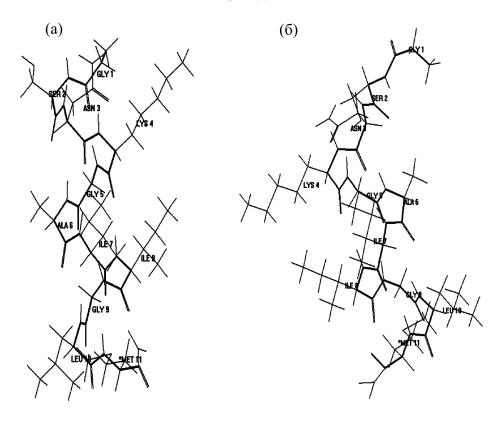


Рис. 2. Исходная структура и оптимизированная структура молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) в условиях вакуума (а) и явно заданного водного окружения (б). Жирной линией указан ход основной цепи.

использованы наиболее стабильные конформационные состояния молекулы. Молекулярно-динамическое моделирование для молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) в конформации с минимальным значением полной энергии проводили сначала в условиях вакуума, а затем в гипотетическом кубическом объеме с молекулами воды с наложенными периодическими граничными условиями. Размер ящика с водой подбирали в соответствии с размерами исследуемой молекулы. Далее проводили релаксацию молекулы с учетом реального водного окружения. Для имитации водного окружения частота столкновений атомов с молекулами воды задана равной 50 пc^{-1} . Исходная структура и оптимизированная структура молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) в условиях вакуума и явно заданного водного окружения представлены на рис. 2.

Согласно результатам проведенного расчета молекула бета-амилоидного пептида (25-35) сохраняет свернутый характер пептидной цепи до и после оптимизации. В стабильных конформациях водородные связи между СО- и NH-группами пептидной цепи не разрушаются в процессе молекулярной динамики, несмотря на изменения во внутримолекулярной энергии пептида на 10—15 ккал/моль. Устойчивость структуры отдельных фрагментов подтверждают также значения двугранных углов в основной цепи молекулы. Полу-

ченные данные позволяют заключить, глобальная конформация бета-амилоидного пептида (25-35) содержит устойчивые элементы пространственной структуры, которые могут быть ответственны за формирование стабильной конформации, необходимой для связывания с рецепторами белков. Допустимые изменения величин двугранных углов внутреннего вращения при моделировании методом молекулярной динамики в вакууме и водном окружении наблюдаются и в энергетически самой предпочтительной конформации пептида. Согласно полученным расчетным результатам в течение симуляции в вакууме молекулярного движения в предпочтительной конформации молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) имеют место заметные флуктуации остатков, главным образом, в N-концевой части молекулы. Следует отметить, что такая тенденция изменению конформационного состояния остатка Gly^{25} в пределах глобальной конформации молекулы наблюдалась и в результатах теоретического конформационного анализа, т.е. было получено несколько сравнимых по стабильности конформаций, различающихся лишь конформационным состоянием остатка Gly^{25} . Полученные результаты могут быть полезны при исследовании механизма действия бета-амилоидного пептида (25-35).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- L. N. Zhao, L. Lu, L. Y. Chew, and Y. Mu, Int. J. Mol. Sci., 15, 12631 (2014).
- 2. E. Cerf, R. Sarroukh, S. Tamamizu-Kato, et al., Biochem. J., **421**, 415 (2009).
- R. Sultana, H. F. Poon, J. Cai, et al., Neurobiol. Dis., 22, 76 (2006).
- T. Kohno, K. Kobayashi, T. Maeda, et al., Biochemistry, 35, 16094 (1996).
- M. Coles, W. Bicknell, A. A. Watson, et al., Biochemistry, 37, 11064 (1998).
- O. M. A. El-Agnaf, G. B. Irvine, G. Fitzpatrick, et al., Biochem. J., 336 (Pt 2), 419 (1998)
- 7. G. Shanmugam and R. Jayakumar, Biopolymers, 33, 421 (2004).
- 8. G. Shanmugam, P. L. Polavarapu, Biophys. J., **87**, 622 (2004).
- 9. A. M. D'Ursi, M. R. Armenante, R. Guerrini, et al., J. Med. Chem, **12**, 4231 (2004).
- 10. G. Wei and J. E. Shea, Biophys. J., **91**, 1638 (2006).
- 11. S. Lee and Y. Kim, Bull. Korean Chem. Soc., **25**, 838 (2004).
- 12. L. Millucci, L. Ghezzi, G. Bernardini, and A. Santucci, Curr. Prot. Peptide Sci., 11, 54 (2010).
- 13. B. Ma and R. Nussinov, Biophys. J., **90**, 3365 (2006).
- 14. E. Terzi, G. Holzemann, and J. Seelig, Biochemistry, 33, 1345 (1994).
- 15. Y. Song, P. Li, L. Liu, et al., Sci. Rep., 8, 765 (2018).

- R. F. McGuire, F. A. Momany, and H. A. Scheraga, J. Phys. Chem., 76, 375 (1972).
- 17. F. A. Momany, R. F. McGuire, A. W. Burgess, and H. A. Scheraga, J. Phys. Chem., **79**, 2361 (1975).
- 18. H.A. Scheraga, Biopolymers, 22, 1 (1983).
- 19. G. Nemethy, M. S. Pottle, and H. A. Scheraga, J. Phys. Chem., **87**, 1883 (1983).
- 20. E. M. Popov, Int. J. Quant. Chem., 16, 707 (1979).
- 21. I. S. Maksumov, L. I. Ismailova, and N. M. Godjaev, J. Sruct. Khim., **24**, 147 (1983).
- 22. J. Jr. Hermans and D. Ferro, Biopolymers, **10**, 1121 (1971).
- 23. W. C. Davidon, AEC Res. Develop. Rep., ANL-5990 (1959).
- 24. R. Fletcher and M. J. D. Powell, J. Computer, **6**, 163 (1963).
- 25. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and symbols for description of conformation of polypeptide chains, Pure Appl. Chem., **40**, 291 (1974).
- 26. S. Weiner, P. Kollman, D. T. Nguyen, and D. A. Case, J. Comput. Chem., 7, 230 (1986).
- 27. N. L. Allinger and Y. Yuh, *MM2 Program, QCPE 395* (Indiana University, Indiana, 1982).
- 28. D. White, J. Kuddock, and P. Edgington, in *CHEM-MIN Program in Computer Aided Molecular Design*, Ed. by W. G. Richards (IBC Technical Services, 1989).
- 29. W. C. Still, *MacroModel* (Columbia University, NY, USA).
- 30. *Quanta/CHARMm*, *Molecular Simulations* (Warmshurst, Mass., USA).
- 31. J. W. Pitera, M. Falta, and W. F. van Gunsteren, Biophys. J., **80**, 2546 (2001).
- 32. G. A. Agaeva, U. T. Agaeva, and N. M. Godjaev, Biophysics (Springer), **60**, 365 (2015).
- 33. M. D. Kirkitadze, M. M. Condron, and D. B. Teplow, J. Mol. Biol., **312**, 1103 (2001).
- 34. Y. Fezoui, D. M. Hartley, D. M. Walsh, et al., Nature Struct. Biol, 7, 1095 (2000).

Conformational Particularities of Beta-Amyloid Peptide 25-35

G.A. Agaeva* and G.Z. Najafova**

*Institute for Physical Problems, Baku State University, ul. Z. Khalilova 23, Baku, AZ-1148 Azerbaijan

**French-Azerbaijani University, ul. Nizami 183, Baku, AZ1010 Azerbaijan

In Alzheimer's disease, beta-amyloid peptide ($A\beta$) plays an important role in the mechanism of neurodegeneration. A small fragment of $A\beta$ (25-35) (with the sequence GSNKGAIIGLLM) is regarded to be the functional domain of $A\beta$, responsible for its neurotoxic properties and represents the biological active region of $A\beta$. Conformational analysis of each C-terminal segment of the peptide by the method of molecular mechanics revealed a limited number of most probable conformations and quite clearly helped to clarify what forces stabilize the structures. The obtained results showed that $A\beta$ (25-35) energetically has a propensity for adopting alpha-helix conformation of the C-terminal octapeptide segment. A molecular dynamics method was used to build a model of intramolecular mobility in the $A\beta$ (25-35) molecule. It was demonstrated that in low-energy conformations, $A\beta$ (25-35), the orientation of flexible structures of the N-terminal region with respect to the structures of the C-terminal region is different.

Keywords: beta-amyloid peptide 25-35, conformation, molecular mechanics method, molecular dynamics method