

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 (Аβ). Отдельный фрагмент бета-амилоидного пептида Аβ(25-35) (с последовательностью GSNKGAIIGLM) считается функциональным доменом амилоидного пептида Аβ, ответственным за его нейротоксические свойства и биологически активной областью Аβ. 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 Аβ(25-35) энергетически предпочтительно принимает α-спиральную конформацию на С-концевом октапептидном сегменте. Для моделирования картины внутримолекулярной подвижности молекулы пептида Аβ(25-35) был применен метод молекулярной динамики. Показано, что в низкоэнергетических конформациях пептида Аβ(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 (Аβ) 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 Аβ(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 Аβ(25-35) в растворе, чрезвычайно чувствительны к используемым методам и экспериментальным условиям. Среди стабильных структур с общей α-спиральной конформацией на С-конце наблюдается значительное разнообразие различных конформаций на N-концевом тетрапептиде.

Одни исследования были направлены на исследование мембрано-опосредованной структуры амилоидного пептида Аβ(25-35) для выяснения структурно-функциональных взаимосвязей пептида [4, 5]. В других исследованиях была определена конформация раствора пептида Аβ(25-35) с использованием гидрофобных растворителей, таких как трифторэтанол и гексафторизопропанол. Например, исследование методом кругового дихроизма показало, что Аβ(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 колебательно-го кругового дихроизма было показано, что A β (25–35) в растворе диметилсульфоксида принимает структуру β -витка [8]. Кроме того, с помощью метода ядерно-магнитного резонанса была определена трехмерная структура A β (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 A β (25–35) принимает спирально-витковую 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 3_{10} -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 β (25–35) принимает α -спиральную конформацию [11]. Были предприняты попытки охарактеризовать конформацию A β (25–35) в водных растворителях [10, 12–15]. В то же время расчеты энергетического ландшафта показывают, что развернутые конформации пептида вместе с α -спиралью являются важными промежуточными продуктами для олигомеризации пептида A β (25–35), приводящей к образованию амилоида [13]. Тем не менее, многие важные детали о мономерном A β (25–35), включая его пространственную структуру, отсутствуют или противоречат друг другу. Следовательно изучение конформационных свойств пептида A β (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 пептида (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. Используемая 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^i боковых цепей. Углы ϕ 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 ϕ и ψ . 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 номенклатуре 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.

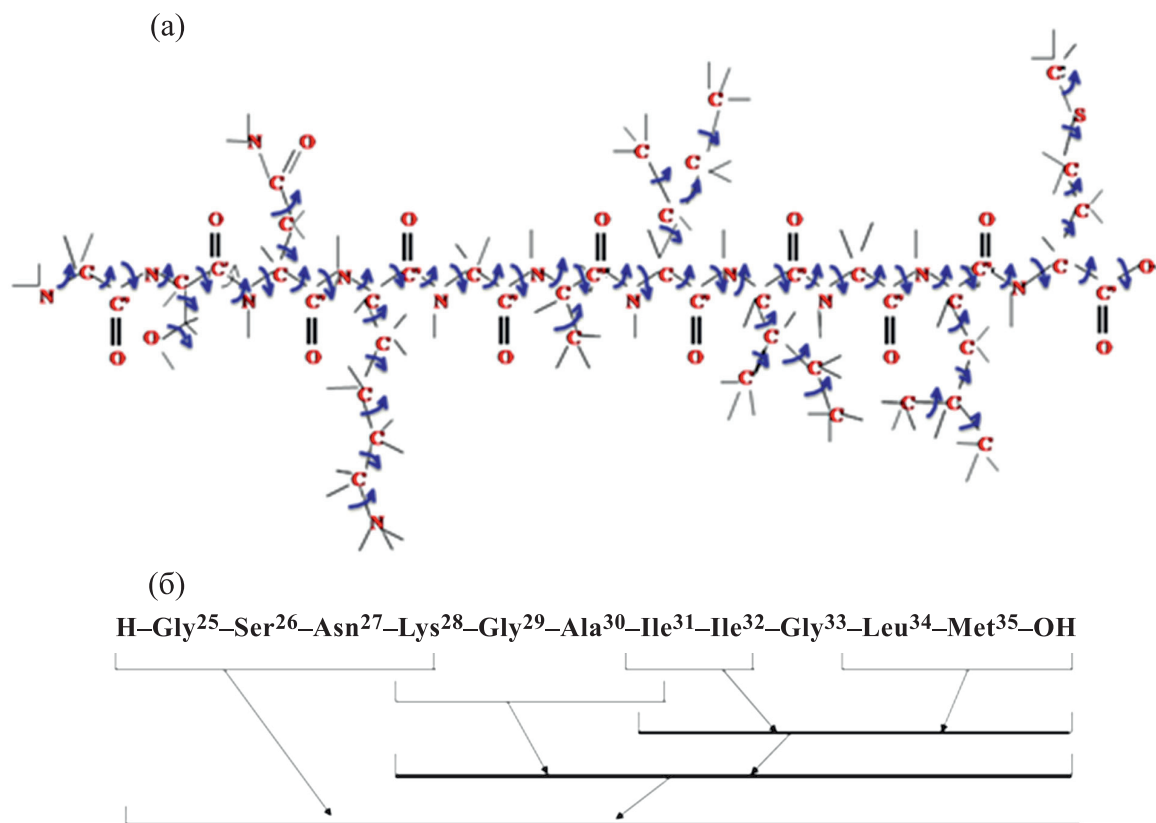


Рис. 1. Атомная расчетная модель и переменные двугранные углы молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) (а) и схема его фрагментарного расчета (б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчетная атомная модель амилоидного пептида A β (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 A β (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 A β (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 координиро-

ваны 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 P. 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 C α 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 B ($\varphi = -180^\circ - 0^\circ$, $\psi = 0^\circ - 180^\circ$), за которым следует короткий α -спиральный сег-

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

Конформация	Энергетические вклады, ккал/мол				
	$E_{\text{нев}}$	$E_{\text{элс}}$	$E_{\text{торс}}$	$E_{\text{абс}}$	$E_{\text{отн}}$
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 ₁ B ₃ B ₁₂ BB ₂ R 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 пептида 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 пептида, 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 пептида. Полученное энергетическое распределение оптимальных структур данного пептида приводит только к одной энергетически предпочтительной конформации только с α -спиральной структурой. Спиральный виток сближает N- и С-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 проводили со стабильными конформациями, представляющими все восемь форм тетрапептида Lys28–Gly29–Ala30–Ile31, и наиболее стабильными конформациями С-концевого пептида. 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 A β (25–35) на основе стабильных конформаций N-концевого тетрапептида Gly25–Ser26–Asn27–Lys28 и С-концевого (28–35) октапептида. Конформационный анализ каждого пептидного сегмента С-концевой части выявил ограниченное число наиболее вероятных конформаций и достаточно четко определил силы, стабилизирующие структуры. Конформационный анализ всей молекулы пептида A β (25–35) выявил ограниченное количество низкоэнергетических структур. Поэтому в качестве исходных конформаций пептида A β (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 α -спиральной структурой RR₁R₁R₃₂RR₁R₃₂R₃₂RR₂₁R₃₂. Водородные связи между карбонильным кислородом и амидными группами пептидных звеньев NH(Gly33)...OC(Gly29), NH(Leu34)...OC(Ala30) и NH(Met35)...OC(Ile31) характерны для всех низкоэнергетических структур, содержащих α -спиральную 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	№ конформации	Основная цепь			Боковая цепь				
		j	y	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					
	II	-73	-31	183					
Ala ³⁰	I	-70	-50	185	60				
	II	-69	-42	184	60				
Ile ³¹	I	-70	-50	182	-65	184	173	187	
	II	-80	-47	182	-60	185	175	188	
Ile 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 — $RR_1R_1R_{32}RR_1R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0.0$ ккал/моль), конформация II — $RR_1B_3B_{12}RR_1R_{32}R_{32}RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 1.2$ ккал/моль).

ствий, связанных с низкоэнергетическими конформациями пептида Аβ(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 C-концевого октапептидного фрагмента. Среди стабильных структур с общей α-спиральной конформацией на C-конце 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) по-разному ориентированы по отношению к структурам в C-концевой части в низкоэнергетических конформациях. Вполне вероятно, что укладка мономера Аβ(25-35) в виде α-спиральной струк-

туры необходима для облегчения межмолекулярной упаковки Аβ 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 Аβ происходит олигомеризация пептидов с их последующей конформационной реорганизацией и образованием удлиненных β-листов, которые составляют зрелые амилоидные фибриллы. Этот механизм подтверждается предыдущими исследованиями фибриллогенеза пептидов Аβ [33], где было показано, что он действует при фибриллогенезе модельного пептида «спираль—поворот—спираль» [34]. В то же время α-спиральный компонент в мономерной структуре пептида Аβ(25-35) в водном растворителе, по-видимому, играет роль в иницировании 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

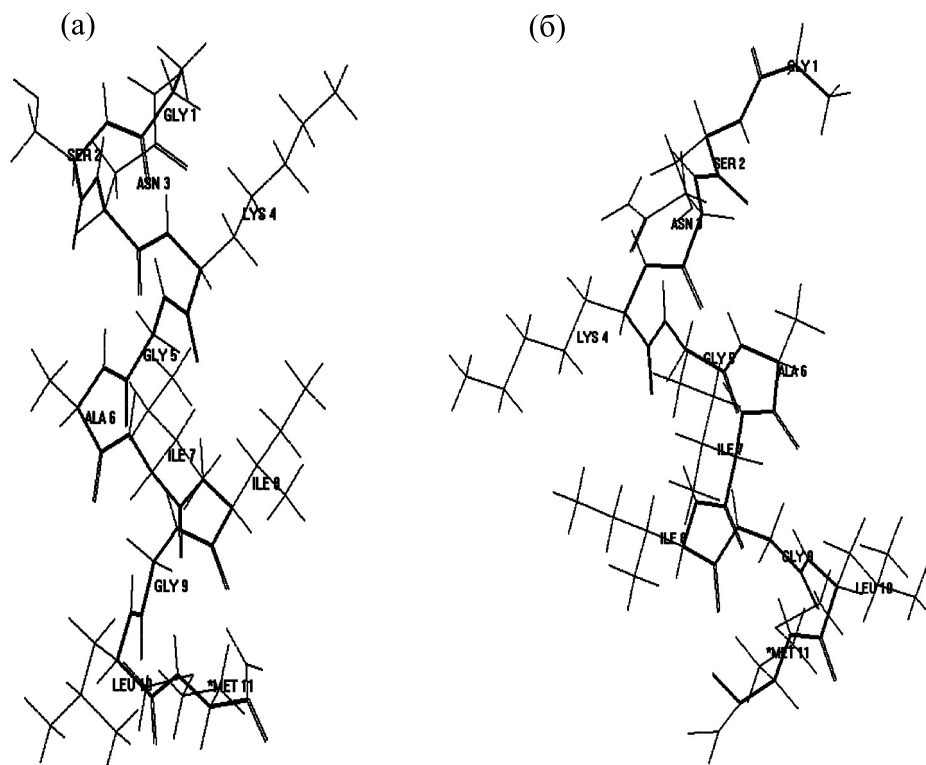


Рис. 2. Исходная структура и оптимизированная структура молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) в условиях вакуума (а) и явно заданного водного окружения (б). Жирной линией указан ход основной цепи.

были 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 пс^{-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, что 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 к изменению конформационного состояния остатка Gly²⁵ 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 Gly²⁵. 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

1. 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).
3. R. Sultana, H. F. Poon, J. Cai, et al., *Neurobiol. Dis.*, **22**, 76 (2006).
4. T. Kohno, K. Kobayashi, T. Maeda, et al., *Biochemistry*, **35**, 16094 (1996).
5. M. Coles, W. Bicknell, A. A. Watson, et al., *Biochemistry*, **37**, 11064 (1998).
6. 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).
16. 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. Struct. 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 β) plays an important role in the mechanism of neurodegeneration. A small fragment of A β (25-35) (with the sequence GSNKGAIIGLLM) is regarded to be the functional domain of A β , responsible for its neurotoxic properties and represents the biological active region of A β . 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 β (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 β (25-35) molecule. It was demonstrated that in low-energy conformations, A β (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