

Analysis of the A β -42 Conformational Dynamics in Lipid Membrane Mimetics: Spectroscopic and Atomistic Study

Heba Esawii

Email: Heba.Esawii@aucegypt.edu

The objective of our research study is to address contemporary scientific challenges, with a particular focus on the intricate mechanisms underlying neurodegenerative disorders, with a specific interest in Alzheimer's disease (AD). The focus of our research is the pivotal interplay between peptides and lipids, where minor disruptions in these interactions is believed to be linked to the pathogenesis of several diseases. Notably, the misfolding and aggregation of peptides within the membrane are postulated to be significant contributors to the onset and progression of Alzheimer's disease. Therefore, understanding the interactions between A β -42 and cellular structures is crucial for the early detection and prevention of Alzheimer's disease.

In this study, a comprehensive Raman spectroscopic analysis was conducted to investigate the conformational dynamics of A β -42 in aqueous environments and within lipid membrane mimetics, such as liposomes and lipodiscs. Our findings indicate that the α -helix secondary structure predominates in liposomes. Conversely, in lipodiscs, A β -42 adopts a β -turn/random coil conformation, a transition that was not anticipated. The results of the Raman study have shown that A β -42 peptides presented in liposomes maintain their native form, unlike lipodiscs. The copolymer affects the lipid bilayer, altering its conformation and preventing the peptide from maintaining its original structure.

To further substantiate the experimental observations, we employed molecular dynamics (MD) and density functional theory (DFT) simulations, which demonstrated strong concordance with the Raman spectroscopy results. This integrative approach enhances our understanding of A β -42 conformational behavior in different lipid environments, offering valuable insights into the molecular underpinnings of Alzheimer's disease.

Анализ конформационной динамики A β -42 в миметиках липидных мембран: спектроскопическое и атомистическое исследование

Heba Esawii

Email: heba.esawii@aucegypt.edu

Целью нашего исследования является рассмотрение современных научных проблем, связанных с изучением сложных механизмов, лежащих в основе нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (БА). В центре нашего эксперимента - ключевые взаимодействия между пептидами и липидами, незначительные нарушения в которых, согласно предположениям, связаны с патогенезом ряда заболеваний. В частности, считается, что неправильное сворачивание и агрегация пептидов в мембране в значительной степени способствуют возникновению и прогрессированию болезни Альцгеймера (БА). В этой связи, понимание взаимодействия между A β и клеточными структурами имеет решающее значение для раннего выявления и профилактики болезни Альцгеймера.

В данном исследовании были проведены комплексный анализ рамановской спектроскопии с целью изучения конформационной динамики пептида A β 42 в водной среде и внутри липидных мембранных миметиков, таких как липосомы и липодиски. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в липосомах преобладает α -спиральная вторичная структура пептида. В то время как в липодисках пептид A β 42 принимает конформацию β -поворота/произвольной спирали, что стало неожиданным наблюдением. Результаты рамановского исследования показали, что пептиды A β 42, представленные в липосомах, сохраняют свою нативную форму, в отличие от липодисков. Сополимер воздействует на липидный бислой, изменяя его конформацию и не позволяя пептиду сохранять свою первоначальную структуру.

Для подтверждения экспериментальных данных мы использовали такие методы моделирования, как молекулярная динамика (МД) и теория функционала плотности (ТФП), которые показали твердое соответствие с результатами рамановской спектроскопии. Этот интегративный подход расширяет наше понимание конформационного поведения A β 42 в различных липидных средах и открывает значимые перспективы для изучения молекулярных основ болезни Альцгеймера.