

Conformational Dynamics of Amyloid- β 42 in Liposome Under Varying pH Conditions: A Combined Spectroscopic and Computational Approach

Y. Arynbeke¹, K.A.A. Abdeljawad¹, H.D. Le¹, K. Mamatkulov¹, G. Arzumanyan¹

¹*Department of Raman Spectroscopy, Frank Laboratory of Neutron Physics, Joint Institute for Nuclear research, Dubna, Russia*

yersultan@jinr.ru

Over recent years, extensive research has focused on the structural behavior of amyloid- β 42 (A β 42), a key peptide involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease [1]. A β 42 is known for its high aggregation propensity and structural flexibility, which are strongly influenced by environmental factors such as pH and lipid interactions. Understanding the conformational transitions of A β 42 under varying physiological and pathological conditions is critical for elucidating its role in disease progression. In this study, we investigated the pH-dependent conformational dynamics of A β 42 in the presence of model liposomes composed of dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), employing a combined spectroscopic and computational approach.

The experimental part of this work involved the use of Raman spectroscopy and circular dichroism (CD) to analyze the secondary structure of A β 42 under three different pH conditions: acidic (pH 5.5), neutral (pH 7.4), and alkaline (pH 9.5). These spectroscopic techniques provide complementary insights into the peptide's structural preferences and allowed for detailed assessment of conformational changes within a lipid bilayer environment. Raman spectroscopy offers molecular-level information on peptide backbone vibrations and side-chain interactions, while CD spectroscopy is particularly suited for evaluating the distribution of α -helix, β -turn, and random coil structures, further supporting the observed structural trends.

To complement the experimental findings and provide atomistic insight, molecular dynamics (MD) simulations of A β 42 were performed under the same pH conditions. The simulations enabled the investigation of structural stability, secondary structure evolution, and potential conformational transitions of the peptide over time in a membrane-mimicking environment. This integrated approach provides a robust framework for studying the dynamic interplay between A β 42 and its lipid surroundings in a pH-sensitive context.

The report will present a detailed analysis of the structural behavior of A β 42 under the influence of pH, highlighting how changes the secondary structure and membrane interactions may contribute to aggregation-prone conformations. These insights may contribute to a better understanding of the molecular mechanisms underlying amyloid formation.

1. Alzheimer's A. (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 10 e47–e92. 10.1016/j.jalz.2014.02.001

Конформационная динамика амилоида- β 42 в липосоме при различных значениях pH: комбинированный спектроскопический и вычислительный подход

Е. Арынбек, Х.А. Абдельджаваад, Х.Д. Ле, К. Маматкулов, Г. Арзуманян

*Сектор Рамановской спектроскопии, Лаборатория нейтронной физики,
Объединенный институт ядерных исследований, Дубна
yersultan@jinr.ru*

В последние годы углубленные исследования были сосредоточены на структурном поведении бета-амилоида 42 (A β 42), ключевого пептида, участвующего в патогенезе болезни Альцгеймера [1]. A β 42 известен своей высокой склонностью к агрегации и структурной гибкостью, которые сильно зависят от факторов окружающей среды, таких как pH и липидные взаимодействия. Понимание конформационных переходов A β 42 в различных физиологических и патологических условиях имеет решающее значение для выяснения его роли в прогрессировании заболевания. В этом исследовании мы исследовали pH-зависимую конформационную динамику A β 42 в присутствии модельных липосом, состоящих из дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), используя комбинированный (спектроскопический и вычислительный) подход.

Экспериментальная часть этой работы включала использование Рамановской спектроскопии и кругового дихроизма (КД) для анализа вторичной структуры A β 42 при трех различных условиях pH: кислая среда (pH 5,5), нейтральная (pH 7,4) и щелочная (pH 9,5). Эти спектроскопические методы обеспечивают дополнительное понимание структурных предпочтений пептида и позволяют провести детальную оценку конформационных изменений в среде липидного бислоя. Рамановская спектроскопия предоставляет информацию на молекулярном уровне о колебаниях пептидной основной цепи и взаимодействиях боковых цепей, в то время как спектроскопия КД особенно подходит для оценки распределения структур α -спирали, β -поворота и случайного витка, что дополнительно подтверждает наблюдаемые структурные тенденции.

Чтобы дополнить экспериментальные результаты и обеспечить атомистическое понимание, были выполнены симуляции молекулярной динамики (МД) A β 42 при тех же условиях pH. Моделирование позволило исследовать структурную стабильность, эволюцию вторичной структуры и потенциальные конформационные переходы пептида с течением времени в среде, имитирующей мембрану. Этот комплексный подход обеспечивает надежную основу для изучения динамического взаимодействия между A β 42 и его липидным окружением в чувствительном к pH контексте. В отчете будет представлен подробный анализ структурного поведения A β 42 под влиянием pH, подчеркивающий, как изменения вторичной структуры и мембранных взаимодействий могут способствовать конформациям, склонным к агрегации. Эти идеи могут способствовать лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе образования амилоида.

1. Alzheimer's A. (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 10 e47–e92. 10.1016/j.jalz.2014.02.001