



بررسی اثر کوتاه شدن طول پپتید بتا آمیلوئید بر کنفورماسیون دنباله ی فنیل آلانین ۱۹ موثر در بیماری آلزایمر به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی

دیبا اصلانی فیروزآبادی^۱، محمدرضا بزرگمهر^{۱*}، صفر علی بیرم آبادی^۱ و شراره محسنی^۲

^۱ گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

^۲ گروه شیمی، واحد قوچان، دانشگاه آزاد اسلامی، قوچان، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۰۲/۲۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۳/۰۴/۲۸، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۰۵/۱۲

چکیده

در این مطالعه، شبیه سازی دینامیک مولکولی پپتیدهای بتا آمیلوئید که مسئول تشکیل پلاک های آمیلوئیدی در بیماری آلزایمر هستند، مورد بررسی قرار گرفت. چهار سیستم شبیه سازی طراحی شد که شامل دو فرم از پپتید A β 1-40 و فرم کوتاه شده ی آن A β 1-36 بودند. هدف این پژوهش بررسی تأثیر آرایش دنباله های فنیل آلانین ۱۹، ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ بر پایداری و دینامیک پپتیدها بود. در دو سیستم های طراحی شده، دنباله ی فنیل آلانین ۱۹ در سمت مقابل دنباله های ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ قرار گرفت و در دو سیستم دیگر فنیل آلانین ۱۹ در سمت یکسان با دنباله های ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ قرار داده شد. مقادیر RMSD و زاویه ی بین کربن های آلفا در دنباله های ذکر شده در سیستم های مورد مطالعه محاسبه شد. اندیس HOMA به عنوان معیاری از مسطح بودن زنجیره ی جانبی فنیل آلانین ۱۹ از محاسبات تئوری تابعی چگالی به دست آمد. نتایج نشان داد که کوتاه شدن پپتید منجر به کاهش پایداری نسبی و افزایش دینامیک آن می شود. محاسبات انرژی و آروماتیسیتته نشان دادند که با کوتاه شدن طول پپتید و تغییر آرایش دنباله ها، انحراف از حالت مسطح افزایش می یابد.

واژه های کلیدی: آلزایمر، زنجیره جانبی، آروماتیسیتته، آمیلوئید

۱. مقدمه

بیماری آلزایمر یکی از مهم ترین و پیچیده ترین بیماری های نورودژنراتیو است که به عنوان شایع ترین علت زوال عقل شناخته می شود [۱]. این بیماری به طور عمده در افراد مسن بروز می کند و با علائمی همچون کاهش حافظه، ناتوانی در یادگیری، اختلال در

*عهده دار مکاتبات: محمدرضا بزرگمهر

نشانی: گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک: E-mail: bozorgmehr@mshdiau.ac.ir

تلفن: ۰۵۱۳۸۴۳۵۰۰۰

انجام فعالیت‌های روزمره و در نهایت از دست دادن توانایی‌های شناختی همراه است [۲]. اگرچه بیش از یک قرن از شناسایی این بیماری توسط آلویس آلزایمر می‌گذرد، اما مکانیسم‌های دقیق مولکولی که منجر به ایجاد و پیشرفت این بیماری می‌شوند، همچنان به طور کامل درک نشده‌اند [۳]. در این راستا، شناسایی و مطالعه عوامل موثر بر بیماری آلزایمر، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. یکی از مکانیسم‌های اصلی که در بروز و پیشرفت بیماری آلزایمر نقش دارد، تجمع پپتیدهای بتا آمیلوئید ($A\beta$) در مغز است. پپتید بتا آمیلوئید از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) مشتق می‌شود APP یک پروتئین تراغشایی است که به وسیله پروتئین‌های خاصی به قطعات مختلفی تجزیه می‌شود. مسیرهای متفاوتی برای تجزیه APP وجود دارد، اما مسیر آمیلوئیدوژنیک که توسط آن APP به وسیله آنزیم‌های β -سکرتاز و γ -سکرتاز تجزیه می‌شود، منجر به تولید پپتیدهای بتا آمیلوئید می‌شود. این پپتیدها عمدتاً به صورت مونومر تولید می‌شوند، اما در شرایط خاصی می‌توانند به الیگومرها، فیبریل‌ها و در نهایت پلاک‌های آمیلوئید تبدیل شوند. تجمع این پلاک‌ها در مغز، به عنوان یکی از نشانگرهای اصلی بیماری آلزایمر شناخته می‌شود [۴]. پپتید بتا آمیلوئید در انواع مختلفی با طول‌های متفاوت تولید می‌شود، اما مهم‌ترین گونه‌های آن شامل $A\beta 40$ و $A\beta 42$ است. پپتید $A\beta 42$ به دلیل داشتن دو اسید آمینه اضافه نسبت به $A\beta 40$ ، تمایل بیشتری به تجمع و تشکیل ساختارهای فیبریلی دارد. این تجمعات، به ویژه الیگومرها و پلاک‌های آمیلوئید، می‌توانند به سلول‌های عصبی آسیب رسانده و باعث ایجاد اختلالات در عملکرد سیناپسی شوند. این اختلالات به نوبه خود می‌توانند منجر به مرگ سلول‌های عصبی و در نتیجه بروز علائم بالینی بیماری آلزایمر شوند [۵].

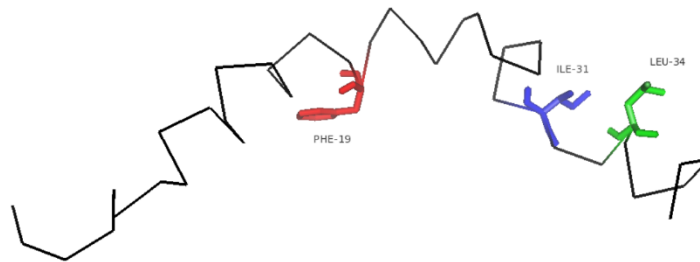
یکی از مسائل مهم در مطالعه پپتیدهای بتا آمیلوئید، بررسی تأثیر تغییرات در ساختار و طول پپتیدها بر روی روند تجمع و تشکیل ساختارهای مختلف است. تغییرات کوچک در توالی پپتید می‌تواند تأثیرات چشمگیری بر دینامیک تجمع این پپتیدها داشته باشد. به عنوان مثال، کاهش طول پپتید بتا آمیلوئید می‌تواند منجر به کاهش تمایل به تشکیل فیبریل‌ها و در نتیجه کاهش سمیت سلولی شود [۶]. از سوی دیگر، کوتاه شدن طول پپتید می‌تواند تأثیرات متفاوتی بر روی شکل‌گیری الیگومرها و پایداری آنها داشته باشد. در این راستا، روش‌های مختلفی برای مطالعه تجمع پپتیدهای بتا آمیلوئید به کار گرفته شده‌اند. یکی از روش‌های پیشرفته و مهم در این زمینه، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی است. این روش امکان بررسی رفتار دینامیکی پپتیدها در مقیاس مولکولی و در طول زمان را فراهم می‌کند. با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، می‌توان تغییرات ساختاری و فرآیندهای تجمع پپتیدهای بتا آمیلوئید را در شرایط مختلف بررسی کرد. از سوی دیگر، تئوری تابعی چگالی نیز به عنوان یکی از ابزارهای قدرتمند در مطالعه سیستم‌های مولکولی پیچیده مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش امکان محاسبه دقیق انرژی‌های سیستم و بررسی برهم‌کنش‌های مولکولی را فراهم می‌کند [۷].

مطالعه حاضر با استفاده از روش‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی به بررسی تأثیر کوتاه شدن طول پپتید بر تجمع پپتیدهای بتا آمیلوئید می‌پردازد. هدف این مطالعه، شناسایی و درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی است که می‌تواند در کاهش یا افزایش تمایل به تجمع پپتیدها و در نتیجه تأثیر بر پیشرفت بیماری آلزایمر نقش داشته باشند. با در نظر گرفتن اینکه تجمع پپتیدهای

بتا آمیلوئید یکی از عوامل اصلی در پاتولوژی بیماری آلزایمر است، نتایج این مطالعه می‌تواند به بهبود درک ما از این بیماری و توسعه راهکارهای درمانی جدید منجر شود.

۲. روش‌های محاسباتی

چهار جعبه‌ی شبیه‌سازی طراحی شد. پپتید بتا آمیلوئید $A\beta 1 - 40$ (سیستم I) و فرم کوتاه شده‌ی آن $A\beta 1 - 36$ (سیستم II) در مرکز جعبه‌های شبیه‌سازی قرار داده شد. آرایش دنباله‌های فنیل آلانین ۱۹، ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ در این دو پپتید به صورتی است که فنیل آلانین ۱۹ در یک طرف اسکلت پپتید و ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ در طرف دیگر اسکلت پپتید قرار دارد (شکل ۱).



شکل ۱. ساختار پپتید بتا آمیلوئید $A\beta 1 - 40$ که در آن فنیل آلانین ۱۹ (قرمز) در یک سمت اسکلت و ایزولوسین ۳۱ (آبی) و لوسین ۳۴ (سبز) در سمت دیگر اسکلت پپتید قرار دارد

در دو جعبه شبیه‌سازی همین پپتیدها قرار دارند با این تفاوت که هر سه دنباله در یک سمت پپتید قرار دارد (سیستم‌های III و IV) (شکل ۲).



شکل ۲. ساختار پپتید بتا آمیلوئید $A\beta 1 - 40$ که در آن فنیل آلانین ۱۹ (قرمز)، ایزولوسین ۳۱ (آبی) و لوسین ۳۴ (سبز) همه در یک سمت اسکلت پپتید قرار دارد

ساختار پپتید بتا آمیلوئید $A\beta 1 - 40$ که فراوان‌ترین شکل بتا آمیلوئید در مغز بیماران آلزایمری است از بانک اطلاعات پروتئین با کد 1Z0Q گرفته شد [۸]. در این ساختار، سه شیوه‌ی طبیعی از این پپتید وجود دارد که سومین شیوه‌ی طبیعی آن در مطالعات شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به کار می‌رود. بنابراین، سومین شیوه‌ی طبیعی انتخاب شد و پپتید کوتاه شده بر اساس این شیوه‌ی طبیعی به دست آمد. فرم کوتاه شده‌ی پپتید با استفاده از نرم افزار پایمول طراحی شد [۹-۱۰]. ابعاد جعبه‌های شبیه‌سازی به نحوی طراحی

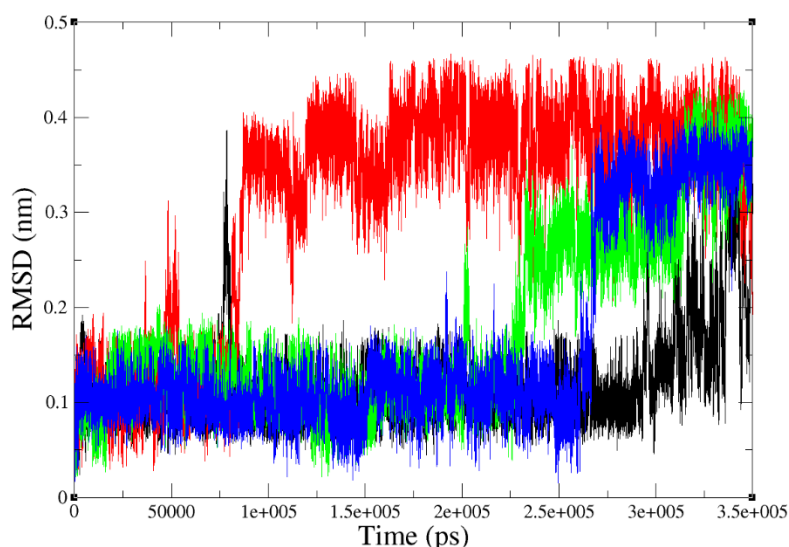
شد که از سطح پتیدها به اندازه ۱/۵ نانومتر فاصله داشته باشد. از آنجا که پتیدهای بتا آمیلوئید دارای بار هستند به هر یک از جعبه های شبیه سازی یون سدیم اضافه شد تا اصل خنثی بودن محلول رعایت شود. هر چهار جعبه ی شبیه سازی با استفاده از آب مدل SPC پر شدند [۱۱-۱۲]. در مرحله بعد برای حذف تماس های نامطلوب بین ذرات و حذف انرژی جنبشی اولیه در سیستم های طراحی شده حداقل سازی انرژی با الگوریتم نزول شیب انجام شد [۱۳]. طی دو مرحله در مجموعه های NVT و NPT به تعادل رسانی سیستم ها انجام شد. در این مرحله گام زمانی ۲ فمتوثانیه استفاده گردید. مرحله ی شبیه سازی دینامیک مولکولی با گام زمانی ۲ فمتوثانیه و طول زمان ۳۵۰ نانوثانیه انجام شد. از ترموستات برندنسن برای کنترل دما و فشار در سیستم های طراحی شده استفاده شد. در همه ی سیستم های طراحی شده شرایط مرزی متناوب اعمال گردید [۱۴]. با توجه به این که بارهای مثبت و منفی در سیستم های طراحی شده وجود دارد برای محاسبه ی بارها از الگوریتم PME استفاده شد [۱۵]. کنفورمرهای فنیل آلانین در دو وضعیت نشان داده شده در شکل های ۱ و ۲ در طول شبیه سازی دینامیک مولکولی مقید شدند. سپس، با استفاده از روش چشم انداز انرژی آزاد گیبس از سیستم های شبیه سازی شده نمونه برداری شد. هر یک از پتیدهای نمونه برداری شده با استفاده از روش تئوری تابعی چگالی B3LYP و تابع پایه 6-31G برای محاسبه ی انرژی نقطه صفر و توصیف گرهای کوانتومی به کار رفتند [۱۶]. محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی با نرم افزار گرومکس نسخه ۵,۲,۱ انجام شد [۱۷].

۳. نتایج و بحث

یکی از مواردی که باعث ضرورت انجام محاسبات در مکانیسم مولکولی آرزایمر می شود این است که دینامیک پتیدهای بتا آمیلوئید در تشکیل پلاگ های آمیلوئیدی که مسئول ایجاد آرزایمر در نظر گرفته می شوند، بالاست [۱۸]. این بالا بودن دینامیک پتیدها امکان شناسایی کنفورمرهای مختلف از پتیدها را با استفاده از روش های تجربی مشکل می کند [۱۹]. با این حال، انجام محاسبات دینامیک مولکولی نیز محدودیت هایی دارد. از جمله، در نظر گرفتن تعداد قابل قبول از منومرها که بتوانند نماینده ی ساختارهای مجتمع مختلف در پلاگ های آمیلوئیدی باشند. برای رفع این مشکل، محققان به دنبال معیارهایی در ساختار پتیدهای موثر در ایجاد آرزایمر هستند که بتواند با کمک آنها افینیتیه ی ایجاد ساختار پلاگ مانند در یک پتید را محاسبه کرد. معیارهای مختلفی برای این منظور معرفی شدند که یکی از شناخته شده ترین آنها آرایش سه دنباله ی فنیل آلانین ۱۹، ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ است [۲۰]. به این صورت که اگر فنیل آلانین ۱۹ در یک طرف اسکلت پتید و دو دنباله ی دیگر در طرف دیگر اسکلت پتید باشند، پتید سمی است و تمایل آن برای ایجاد ساختار مجتمع بالاست (شکل ۱). از طرف دیگر، اگر هر سه دنباله در یک سمت اسکلت مولکولی قرار گیرند پتید غیر سمی در نظر گرفته می شود (شکل ۲). برای بررسی دینامیک و پایداری نسبی سیستم های مورد مطالعه، جابه جایی کربن الفا در طی زمان شبیه سازی از رابطه زیر محاسبه شد:

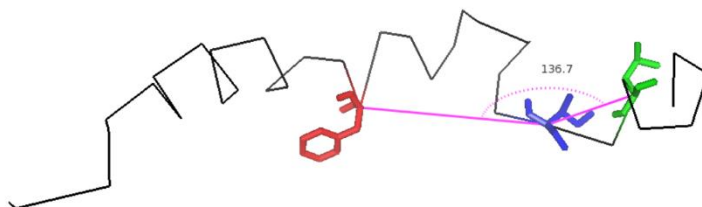
$$RMSD(t_1, t_2) = \left[\frac{1}{M} \sum_{i=1}^N m_i \|r_i(t_1) - r_i(t_2)\|^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

که در این معادله r_i موقعیت اتم در زمان t و $M = \sum_{i=1}^N m_i$ است.



شکل ۳. مقادیر $RMSD$ بر حسب زمان برای سیستم های مورد مطالعه. I (سیاه)، II (آبی)، III (سبز) و IV (قرمز)

با توجه به شکل، مشاهده می شود با کوتاه کردن طول پپتید، پایداری نسبی پپتید کاهش یافته و دینامیک کربن های آلفا افزایش یافته است. همچنین، مشاهده می شود پایداری نسبی با قرار گرفتن دنباله ی فنیل آلانین ۱۹ در سمت دو دنباله ی دیگر ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ نیز کاهش یافته است. به منظور بررسی دقیق تر موقعیت این سه دنباله زاویه ی بین کربن های آلفا در آنها در سیستم های مورد مطالعه محاسبه شد. برای مقایسه ی بهتر نتایج این قسمت، مقدار این زاویه در پپتید سمی که از پلاگ های آمیلوئیدی مغز بیمار آلزایمری گرفته شده است، در شکل زیر نشان داده شده است.



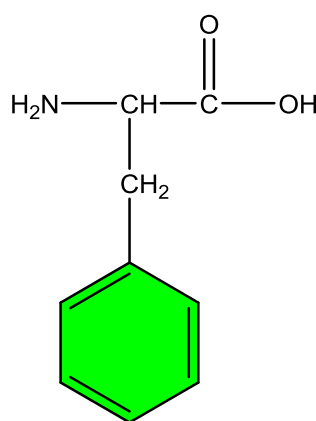
شکل ۴. زاویه بین دنباله های فنیل آلانین ۱۹، ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ در پپتید سمی

مقادیر محاسبه شده برای این زاویه در سیستم های مورد مطالعه در جدول زیر لیست شده است.

جدول ۱. مقادیر زاویه ی بین کربن های آلفای دنباله های دنباله های فنیل آلانین ۱۹، ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ در سیستم های مورد مطالعه

سیستم	زاویه (درجه)
I	۱۳۷٫۵
II	۱۱۶٫۵
III	۱۳۳٫۳
IV	۱۱۰٫۵

با توجه به مقادیر زاویه ی محاسبه شده، مشاهده می شود با کوتاه شدن پتید زاویه ی بین سه دنباله کاهش یافته است. همچنین، موقعیت دنباله ها نیز باعث کاهش این زاویه شده است. نتایج به دست آمده در شکل ۳ و جدول ۱ با این واقعیت تجربی که موقعیت سه دنباله ی فنیل آلانین ۱۹، ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ در ایجاد پلاگ های آمیلوئیدی و به تبع آن ایجاد آلزایمر نقش دارند مطابقت دارد. برای بررسی دقیق تر این موضوع، از پتیدها در سیستم های شبیه سازی شده نمونه برداری شد. برای نمونه برداری از ۱۰ نانو ثانیه ی آخر شبیه سازی در سیستم های مورد مطالعه استفاده شد. سپس، محاسبات انرژی تک نقطه برای پتیدهای نمونه برداری شده با استفاده از روش تئوری تابعی چگالی B3LYP با تابع پایه 6-31G انجام شد. سپس، اندیس HOMA که معیاری از آروماتیسیته حلقه ی تشکیل دهنده ساختار فنیل آلانین ۱۹ (شکل ۵) است، محاسبه شد.



شکل ۵. شماتیک فنیل آلانین به همراه حلقه ی آروماتیک زنجیره ی جانبی آن که به رنگ قرمز نشان داده شده است

مقادیر اندیس HOMA برای حلقه ی زنجیره ی جانبی فنیل آلانین ۱۹ در سیستم های مورد مطالعه محاسبه گردید و نتایج در جداول زیر گزارش شده اند.

جدول ۲. مقادیر محاسبه شده ی اندیس HOMA به عنوان معیاری از آروماتیسیته

HOMA	سیستم
۰/۹۵	I
۰/۸۸	II
۰/۹۱	III
۰/۸۶	IV

با توجه به مقادیر محاسبه شده برای اندیس آروماتیسیته که خود معیاری از مسطح بودن ساختار است مشاهده می شود که کوتاه کردن طول پتید باعث خارج شدن حالت زنجیره ی جانبی فنیل آلانین از حالت صفحه شده است. لازم به ذکر است که در اندیس آروماتیسیته هر چه مقدار به عدد یک نزدیکتر باشد انحراف از مسطح بودن کمتر است. همچنین، مشاهده می شود موقعیت فنیل آلانین ۱۹ نسبت به دو دنباله ی دیگر ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ نیز مقدار انحراف از حالت صفحه افزایش پیدا کرده است.

۴. نتیجه گیری

در این تحقیق، محاسبات دینامیک مولکولی به منظور بررسی پپتیدهای بتا آمیلوئید که در تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی دخیل هستند، انجام شده است. این پلاک‌ها عامل اصلی بروز آلزایمر محسوب می‌شوند. با وجود محدودیت‌های روش‌های تجربی و محاسباتی، بررسی پپتیدهای مورد نظر بر اساس معیارهای ساختاری مانند آرایش سه دنباله فنیل آلانین ۱۹، ایزولوسین ۳۱ و لوسین ۳۴ صورت گرفته است. مشاهده شده که نحوه قرارگیری این دنباله‌ها تأثیر مستقیمی بر تمایل پپتید به تشکیل ساختارهای سمی و پلاک‌های آمیلوئیدی دارد. نتایج نشان می‌دهند که کوتاه شدن طول پپتید موجب کاهش پایداری و افزایش دینامیک کربن‌های آلفا شده است. همچنین، تغییر موقعیت فنیل آلانین ۱۹ نسبت به دو دنباله دیگر باعث کاهش زاویه بین کربن‌های آلفا و کاهش پایداری ساختاری پپتیدها می‌شود. در ادامه، محاسبات انرژی و آروماتیسسته حلقه فنیل آلانین ۱۹ نشان می‌دهند که کوتاه شدن پپتید و تغییر موقعیت دنباله‌ها باعث انحراف از حالت مسطح شده و بر خواص شیمیایی پپتیدها اثر می‌گذارد. این یافته‌ها با داده‌های تجربی مطابقت دارند [۲۱-۲۲]. و بر اهمیت نقش این سه دنباله در تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی و ایجاد آلزایمر تأکید می‌کنند

۵. مراجع

- [1] Bush, A. I. (2003). The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*, 26(4), 207-214.
- [2] Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). Current and future treatments in Alzheimer disease: an update. *Journal of central nervous system disease*, 12, 1179573520907397.
- [3] Rodrigues, J. F. R., Rodrigues, L. P., & de Araújo Filho, G. M. (2023). Alzheimer's disease and suicide: an integrative literature review. *Current Alzheimer Research*, 20(11), 758-768.
- [4] Bayer, T. A., Wirths, O., Majtényi, K., Hartmann, T., Multhaup, G., Beyreuther, K., & Czech, C. (2001). Key factors in Alzheimer's disease: β -amyloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pathology*, 11(1), 1-11.
- [5] Curtain, C. C., Ali, F., Volitakis, I., Cherny, R. A., Norton, R. S., Beyreuther, K., ... & Barnham, K. J. (2001). Alzheimer's disease amyloid- β binds copper and zinc to generate an allosterically ordered membrane-penetrating structure containing superoxide dismutase-like subunits. *Journal of Biological Chemistry*, 276(23), 20466-20473.
- [6] Zare, M. S., Bozorgmehr, M. R., Mohseni, S., & Beyramabadi, S. A. (2023). N-terminal truncation of peptide effects on human serum albumin and beta amyloid peptide interaction. *Journal of the Indian Chemical Society*, 100(6), 101004.
- [7] Samantray, S., Schumann, W., Illig, A. M., Carballo-Pacheco, M., Paul, A., Barz, B., & Strodel, B. (2022). Molecular dynamics simulations of protein aggregation: protocols for simulation setup and analysis with Markov state models and transition networks. In *Computer simulations of aggregation of proteins and peptides* (pp. 235-279). New York, NY: Springer US.
- [8] Crescenzi, O., Tomaselli, S., Guerrini, R., Salvadori, S., D'Ursi, A. M., Temussi, P. A., & Picone, D. (2002). Solution structure of the Alzheimer amyloid β -peptide (1-42) in an apolar microenvironment: Similarity with a virus fusion domain. *European journal of biochemistry*, 269(22), 5642-5648.

- [9] Yuan, S., Chan, H. S., Filipek, S., & Vogel, H. (2016). PyMOL and Inkscape bridge the data and the data visualization. *Structure*, 24(12), 2041-2042.
- [10] DeLano, W. L. (2004). Pymol reference guide. *California, USA, Scientific*.
- [11] Mark, P., & Nilsson, L. (2001). Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(43), 9954-9960.
- [12] Zielkiewicz, J. (2005). Structural properties of water: Comparison of the SPC, SPCE, TIP4P, and TIP5P models of water. *The Journal of chemical physics*, 123(10).
- [13] Meza, J. C. (2010). Steepest descent. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2(6), 719-722.
- [14] Lemak, A. S., & Balabaev, N. K. (1994). On the Berendsen thermostat. *Molecular Simulation*, 13(3), 177-187.
- [15] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- [16] Frisch M, Clemente F. Gaussian 09, revision a. 01, (2009), 20-44.
- [17] Berendsen, H. J., van der Spoel, D., & van Drunen, R. (1995). GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer physics communications*, 91(1-3), 43-56.
- [18] Abbas, M. (2021). Potential role of nanoparticles in treating the accumulation of amyloid-beta peptide in Alzheimer's patients. *Polymers*, 13(7), 1051.

Investigating the effect of shortening the length of beta-amyloid peptide on the conformation of the phenylalanine 19 sequence effective in Alzheimer's disease by molecular dynamics simulation and density functional theory

Diba Aslani Firouzabadi¹, Mohammadreza Bozorgmehr^{1*}, Safar Ali Bairamabadi¹ and Shararh Mohseni²

¹Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

²Department of Chemistry, Ghochan Branch, Islamic Azad University, Ghochan, Iran

Submitted: 12 May 2024, Revised: 18 July 2024, Accepted: 02 August 2024

Abstract

In this study, the molecular dynamics simulation of beta-amyloid peptides, which are responsible for the formation of amyloid plaques in Alzheimer's disease, was investigated. Four simulation systems were designed, which included two forms of peptide A β 1-40 and its shortened form A β 1-36. The aim of this study was to investigate the effect of the sequence arrangement of phenylalanine 19, isoleucine 31 and leucine 34 on the stability and dynamics of peptides. In two designed systems, the sequence of phenylalanine 19 was placed on the opposite side of the sequences of isoleucine 31 and leucine 34, and in the other two systems, phenylalanine 19 was placed on the same side as the sequences of isoleucine 31 and leucine 34. The RMSD values and the angle between the alpha carbons in the sequences mentioned in the studied systems were calculated. The HOMA index was obtained as a measure of the flatness of the side chain of phenylalanine 19 from density functional theory calculations. The results showed that the shortening of the peptide leads to a decrease in relative stability and an increase in its dynamics. Energy and aromaticity calculations showed that the deviation from the planar state increases as the length of the peptide shortens and the sequence arrangement changes.

Keywords: Alzheimer's, side chain, aromaticity, amyloid.