

# 淀粉样多肽 A $\beta_{42}$ 与 Medin 共聚集的 分子动力学模拟研究\*

潘文雁<sup>1) #</sup> 程传勇<sup>1) #</sup> 牛菁菁<sup>1)</sup> 元冰<sup>2) †</sup> 杨恺<sup>1) ‡</sup> 董雪薇<sup>1) 3) ††</sup>

1) (苏州大学物理科学与技术学院, 软凝聚态物理及交叉研究中心, 苏州 215006)

2) (松山湖材料实验室, 东莞 523808)

3) (复旦大学应用表面物理国家重点实验室, 上海 200433)

(2025年5月11日收到; 2025年5月18日收到修改稿)

Medin 淀粉样蛋白的聚集导致动脉壁退化和脑血管功能障碍, 参与多种血管疾病的发生与发展. 在血管性痴呆或阿尔茨海默病患者的脑小动脉中发现 Medin 聚集体增加, 且 Medin 与血管  $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 沉积物共定位. 实验证实 Medin 能够与 A $\beta$  共同形成异源纤维, 并通过交叉接种机制调控 A $\beta$  的聚集. 然而, Medin 与 A $\beta$  共聚集的微观机制仍不清楚. 本文利用大规模的全原子副本交换分子动力学模拟 (累计模拟时间 72  $\mu$ s), 对 A $\beta_{42}$  与 Medin 三聚体在不同多肽环境 (即自聚集 vs. 共聚集) 的相互作用及构象分布进行了研究. 结果表明, A $\beta_{42}$  与 Medin 的亲和力更高, A $\beta_{42}$  与 Medin 在自身或彼此结合时具有相似的分子识别位点或区域, 为共聚集提供基础. A $\beta_{42}$  的 N 端与 Medin 的 C 端在 A $\beta_{42}$ -Medin 交叉聚集中起到关键作用. 更重要的是, 共聚集显著地改变了 A $\beta_{42}$  与 Medin 的相互作用强度、方式以及结构特征. A $\beta_{42}$ -Medin 三聚体中, A $\beta_{42}$  分子间相互作用减弱, 仅保留疏水核心区域 (<sup>16</sup>KLVFFA<sup>21</sup>) 之间的结合而提高其他区域的自由度; Medin 形成更多的  $\beta$  结构与更少的 helix 结构, 但 A $\beta_{42}$  却形成更多的 helix 与更少的  $\beta$ ; 而 Medin 中高  $\beta$  倾向性区域向肽链中部和 C 端迁移, 表明 Medin 可能通过 C 端形成  $\beta$  结构作为核心从而驱动其与 A $\beta_{42}$  的协同聚集. 本工作在原子水平上详尽地阐明了共聚集对 A $\beta_{42}$  与 Medin 相互作用与结构特征的影响, 为理解 A $\beta_{42}$ -Medin 共聚集分子机制以及不同疾病之间交叉关联的病理机制提供了有益见解.

**关键词:** 多肽共聚集, A $\beta$ , Medin, 分子动力学模拟

**PACS:** 87.15.nr, 87.14.ef, 87.10.Tf

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250616

**CSTR:** 32037.14.aps.74.20250616

## 1 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病之一, 影响着全球数百万人

的生活<sup>[1,2]</sup>. 其病理特征之一是大脑中  $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 的错误折叠和聚集产生的淀粉样纤维沉积. A $\beta$  多肽有多种亚型, 最常见的是 A $\beta_{40}$  与 A $\beta_{42}$  亚型. 相较于 A $\beta_{40}$ , A $\beta_{42}$  具有更强的聚集能力和神经毒性<sup>[3-5]</sup>. 近年来, A $\beta$  在 AD 发病机制中的作用

\* 国家自然科学基金 (批准号: 12274307, 32230063, 22303060)、江苏省自然科学基金 (批准号: BK20230470)、广东省基础与应用基础研究基金 (批准号: 2023A1515011610, 2023B1515120001) 和复旦大学应用表面物理国家重点实验室 (批准号: KF2023\_03) 资助的课题.

# 同等贡献作者.

† 通信作者. E-mail: yuanbing@sslslab.org.cn

‡ 通信作者. E-mail: yangkai@suda.edu.cn

†† 通信作者. E-mail: dongxuewei@suda.edu.cn

逐渐被揭示,尤其是在 A $\beta$  形成淀粉样斑块并引发神经细胞损伤的机制方面<sup>[6,7]</sup>. Medin 作为一种常见的淀粉样蛋白,广泛存在于血管系统中,并与主动脉内侧淀粉样变性病 (aortic medial amyloid, AMA) 密切相关<sup>[8-11]</sup>. 虽然特定的淀粉样蛋白病变通常由某一种淀粉样蛋白引起<sup>[12,13]</sup>,但在实际病例中,同一组织或器官内可能同时存在不同类型的淀粉样蛋白<sup>[14-17]</sup>. 这种淀粉样蛋白共同沉积的现象可能导致患者同时罹患多种淀粉样变性疾病,不仅增加并发症的风险,还可能使病情更加严重<sup>[18,19]</sup>. 研究表明,Medin 能够与 A $\beta$  直接发生相互作用进而促进 A $\beta$  聚集并形成异源纤维,并且 Medin 与 A $\beta$  之间的交叉作用可能在 AD 和血管性痴呆 (Vascular dementia, VaD) 的发病机制中起到关键作用<sup>[20]</sup>. 因此,深入研究 A $\beta_{42}$  与 Medin 的相互作用及其在相关淀粉样变性中的角色具有重要的意义,是当前相关领域的研究重点. 结合分子动力学 (molecular dynamic, MD) 模拟与多种实验方法,研究者们对 Medin 及其相关蛋白展开了大量的研究,包括 Medin 由 MfgE8 裂解产生的机制、Medin<sub>19-36</sub> 衍生肽形成的超分子组装体的立体结构、野生型 Medin 及其 D25N 突变体形成纤维的结构与机制差异、Medin 单体的构象转变与潜在纤维化机制、Medin 折叠和二聚化的构象空间与动力学、Medin 中不同片段的自组装动力学以及 A $\beta$ -Medin 共组装的动力学过程等<sup>[21-26]</sup>. 然而,原子水平上 Medin 与 A $\beta$  共聚集的微观机制以及固有无序的 Medin 与 A $\beta$  在聚集中的构象转变至今仍缺乏全面的理解.

MD 模拟基于经典力学和统计热力学原理描述体系的微观状态演化,是一种在原子/分子水平上研究蛋白质、磷脂等生物大分子的动态行为的重要且有力的理论工具,广泛被应用于研究蛋白质-蛋白质、蛋白质-磷脂分子之间的相互作用以及与蛋白质/细胞膜相关的多种生物过程<sup>[27-30]</sup>. 由于淀粉样多肽聚集迅速、寡聚体构象动态多变,导致通过实验手段对多肽寡聚体的瞬态构象进行表征极具挑战性. MD 模拟能够为实验信息提供重要补充,在原子尺度的时空分辨率上给出淀粉样多肽低聚体的构象特征,进而从分子层面揭示淀粉样多肽组装的微观机理<sup>[31,32]</sup>. 然而,传统 MD 模拟易于陷入局域能量极小状态,导致难以在可接受的模拟时间内对复杂蛋白质体系的整个构象空间进行采样<sup>[33]</sup>. 因此,在 MD 基础之上,人们开发了多种增

强采样的计算模拟方法,包括副本交换分子动力学 (replica exchange molecular dynamic, REMD)<sup>[34]</sup>、加速分子动力学 (accelerated molecular dynamic, AMD)<sup>[35]</sup> 与伞状抽样 (umbrella sampling)<sup>[36]</sup> 等. REMD 模拟方法最初由 Sugita 和 Okamoto<sup>[34]</sup> 在与生物分子相关的研究中提出. 通过将 MD 模拟与蒙特卡罗算法相结合,REMD 能够轻松克服高能量势垒并在更大范围内对蛋白构象空间进行充分采样,从而高效探索蛋白质聚集体的自由能图景<sup>[33]</sup>. REMD 已被广泛应用于研究淀粉样多肽及其片段的构象分布<sup>[37-39]</sup>、突变/翻译后修饰<sup>[40,41]</sup> 对多肽构象的调控、以及多肽与小分子/生物膜/碳纳米管的相互作用<sup>[42-44]</sup> 等.

本文利用大规模的全原子 REMD 模拟,研究了 A $\beta_{42}$  与 Medin 自聚集和共聚集三聚体的构象系综及相互作用细节. 通过对多肽相互作用、残基-残基间接触数、二维构象自由能面以及二级结构等进行分析,我们的结果在原子水平上详尽地阐明了 A $\beta_{42}$ -Medin 共聚集对 A $\beta_{42}$  与 Medin 的相互作用强度、方式以及结构特征的显著影响,为理解 A $\beta_{42}$ -Medin 共聚集微观机制及不同疾病间交叉关联的病理机制提供了有益见解,为将 Medin 作为预防脑血管中 A $\beta$  沉积的治疗靶点提供理论依据.

## 2 模型和方法

### 2.1 模拟体系: A $\beta_{42}$ /Medin 同源三聚体与 A $\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体

作为理解 A $\beta_{42}$  与 Medin 共聚集微观机制的第一步,首先利用全原子 REMD 模拟研究了原子水平上 A $\beta_{42}$  与 Medin 共聚集体的结构特征与物理相互作用细节. 因此,我们搭建了三个 REMD 模拟体系,分别是 A $\beta_{42}$  同源三聚体 (标记为 A-A<sup>trimer</sup>)、Medin 同源三聚体 (M-M<sup>trimer</sup>) 与 A $\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体 (A-M<sup>trimer</sup>). A $\beta_{42}$  和 Medin 蛋白分别由 42 个和 50 个氨基酸残基组成,它们的序列是: 1) A $\beta_{42}$ : NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-<sup>1</sup>DAEFRHDSGYEVVHQQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA<sup>42</sup>-COO<sup>-</sup>; 2) Medin: NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-<sup>1</sup>RLDKQGNFNAWWAGSYGNDQWLQVDLGSSEKVTGIITQGARNFGSVQFVA<sup>50</sup>-COO<sup>-</sup>. 为了模拟实验的中性 pH 值条件,赖氨酸 Lys(Lys<sup>+</sup>)、精氨酸 Arg(Arg<sup>+</sup>)、天冬氨酸 Asp(Asp<sup>-</sup>)、谷氨酸 Glu(Glu<sup>-</sup>) 与多肽 N 端/C 端 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, COO<sup>-</sup>)

被设置为带电状态. 我们从冷冻电镜解析的  $A\beta_{42}$  纤维结构 (PDB ID:5OQV)<sup>[45]</sup> 中提取一条单链作为  $A\beta_{42}$  单体, 利用 AlphaFold<sup>[46]</sup> 在线预测 Medin 单体结构. 将  $A\beta_{42}$  与 Medin 单体分别在 500 K 高温下进行 MD 模拟, 产生了一系列结构较为多样的单体构象 (如补充材料图 S1 和图 S2 所示 (online)). 为了避免多肽初始结构对模拟结果产生影响并尽可能遍历单体构象空间, 我们从  $A\beta_{42}$ , Medin 的高温构象系综内随机选择 36 个  $A\beta_{42}$  与 Medin 的单体构象 (如补充材料图 S1(b) 和图 S2(b) 所示 (online)), 保证这些构象塌缩程度丰富 ( $R_g$  覆盖整个范围, 同时包含  $R_g$  大、中、小的构象)、并以无序结构占主导 (coil, bend 和 turn 结构为含极少量的有序  $\beta$  和 helix). 所有挑选出的单体构象对应的模拟时间点列在补充材料表 S1 和表 S2(online). 之后, 利用 gmx insert-molecules 程序与 VMD 软件<sup>[47]</sup> 分别构造出 12 个以不同取向放置单体而形成的  $A\beta_{42}$  三聚体和 Medin 三聚体 (如补充材料图 S3(a) 和图 S3(b) 所示 (online)). 将 12 个  $A\beta_{42}$  三聚体中的任意一条  $A\beta$  替换为 Medin, 搭建出 12 个  $A\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体 ( $A\beta_{42}$ :Medin = 2:1, 如补充材料图 S3(c) 所示 (online)). 在三聚体中, 单体与单体最小距离大于 0.6 nm, 从而排除初始时多肽链之间人为造成的接触作用. 我们把这些  $A\beta_{42}$ , Medin 和  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体结构 (各 12 个) 作为 REMD 模拟的初始构象.

## 2.2 模拟方法

本研究中 MD 和 REMD 均使用 GROMACS 2020.3 软件包<sup>[48]</sup> 结合 Amber99 SB-ILDN 力场<sup>[49,50]</sup> 和 TIP3P 水模型完成. 力场开发旨在通过优化力场参数产生与实验一致的稳定蛋白质结构, 从而重现折叠蛋白质的性质<sup>[51]</sup>. Amber99SB-ILDN, CHARMM27 等传统力场被广泛应用于淀粉样蛋白及其片段的 MD/REMD 模拟中, 它们能够很好地描述多肽的构象与相互作用, 并且通过模拟数据计算得到的化学位移与核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 实验结果的一致性较高<sup>[41,42,52]</sup>. 尽管如此, 早期的全原子力场倾向于低估蛋白的回转半径并高估有序二级结构的占比<sup>[53]</sup>. 为了缓解无序蛋白构象过度紧凑的问题, 研究人员通过加强蛋白质-水相互作用并保持水-水和蛋白质-蛋白质相互作用而开发了一系列新力场和优化的水模型,

例如 Amber03 ws<sup>[54]</sup>, CHARMM36 m<sup>[55]</sup> 和 TIP4P-D<sup>[56]</sup>. 有趣的是, Zerze 等<sup>[57]</sup> 的研究表明, 改进后的力场在评估蛋白质紧凑程度上的能力与对局域二级结构倾向性进行预测的精度无关, 表明现有力场仍需要进一步改进.

在所有模拟体系中,  $A\beta_{42}$ /Medin 单体和  $A\beta_{42}$ /Medin/ $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体被放置在盒子中央 ( $A\beta_{42}$  单体: 8.25 nm $\times$ 8.25 nm $\times$ 8.25 nm, Medin 单体: 8.35 nm $\times$ 8.35 nm $\times$ 8.35 nm、三聚体: 7.6 nm $\times$ 7.6 nm $\times$ 7.6 nm), 并确保多肽与镜像之间没有相互作用. 盒子中充满 TIP3P 水分子, 并加入 Na<sup>+</sup> 和 Cl<sup>-</sup> 离子, 从而中和体系电荷并使体系浓度维持在生理盐浓度 (0.15 mol/L).

在高温 MD 模拟中, 使用 PME (particle mesh Ewald) 方法<sup>[58]</sup> 进行静电势的计算, 截断半径设为 1.2 nm. 范德瓦耳斯相互作用的计算半径设为 1.2 nm. 对体系进行能量优化与平衡之后, 根据 Maxwell-Boltzman 速度分布对体系进行初始速度的赋值, 并使用 V-rescale 方法<sup>[59]</sup> 和 Parrinello-Rahman 方法<sup>[60]</sup> 将体系与 500 K 的热浴和 1 bar (1 bar = 10<sup>5</sup> Pa) 大气压的压浴进行耦合.  $A\beta_{42}$  单体的高温 MD 模拟时间为 13 ns, Medin 单体的高温 MD 模拟时间为 80 ns.

在 REMD 模拟中, 对同一体系构建  $N$  个不同温度下的副本, 这些副本的温度从低到高排列, 并且同时开始进行常规分子动力学模拟. 每隔一定的时间, 相邻副本之间会尝试进行交换, 其概率由 Metropolis 标准给出. 不断重复这个过程直至模拟达到收敛, 最终生成模拟体系的广义系综<sup>[33]</sup>. 通过 REMD, 低温的多肽构象存在一定概率交换至高温, 加速了多肽的构象转变, 从而有效地避免了低温时构象陷入局域势阱的状况. 本工作的 REMD 模拟中, A-A<sup>trimer</sup>, M-M<sup>trimer</sup> 和 A-M<sup>trimer</sup> 体系各包含 48 个副本, 且各副本的温度以指数间隔分布在 308.18 K 至 404.32 K 之间 (温度列表见补充材料表 S3—表 S5 (online)). REMD 模拟在 NPT 系综下进行, 每个副本模拟时间为 500 ns. 相邻副本交换尝试时间间隔为 2 ps, 三个体系的平均交换率均大于 20%. 在  $xyz$  三个方向上均采用了周期性边界条件. 使用 SETTLE 算法<sup>[61]</sup> 和 LINCS 算法<sup>[62]</sup> 分别约束溶剂的键长和多肽的键长, 积分步长为 2 fs. 使用 PME 方法<sup>[58]</sup> 处理静电相互作用, 实空间截断半径为 1.2 nm. 范德瓦耳斯相互作用同样

采用 1.2 nm 的截断半径. 蛋白与非蛋白 (水和离子) 均使用 V-rescale 方法<sup>[59]</sup> 进行温度耦合, 弛豫时间设为 0.1 ps. 压强耦合使用 Parrinello-Rahman 方法<sup>[60]</sup>, 时间常数设为 1.0 ps, 维持体系在 1 个标准大气压. 由于第二个副本 (副本 1) 的温度为生理温度 (310 K), 因此我们选择该副本的模拟数据进行分析.

### 2.3 分析方法

所有计算与分析均使用我们自己开发的程序和 GROMACS 软件中程序来完成. 多肽二级结构分析采用 DSSP (define secondary structure of protein) 程序<sup>[63]</sup> 鉴别. 聚类分析使用 Daura 方法<sup>[64]</sup>, 相应的  $C_{\alpha}$ -均方根偏差 ( $C_{\alpha}$ -RMSD) 的截断设为 0.30 nm. 多肽或氨基酸之间相互作用通过接触 (contact) 概率来估计. 发生接触作用的判据是: 残基间的碳-碳原子最小距离小于 0.54 nm, 或其他非氢原子间最小距离小于 0.46 nm<sup>[3, 14, 65, 66]</sup>. 当 N 原子和 O 原子之间的距离小于 0.35 nm, 且 N—H...O 角度大于 150°, 则认为有氢键 (H-bond) 形成. 参与形成  $\beta$ -sheet 的链数定义为  $\beta$ -sheet size, 连续形成  $\beta$ -strand 的残基数则被定义为  $\beta$ -sheet length. 轨迹可视化和多肽结构显示使用 VMD<sup>[47]</sup> 和 PyMOL<sup>[67,68]</sup> 软件完成.

## 3 模拟结果与讨论

在进行数据分析之前, 首先选取温度在 310 K 下的副本编号随时间的演化、氢键数/接触数/回转半径的概率密度分布、每一种二级结构的概率以及每个氨基酸上平均二级结构的概率作为参考指标来检测 REMD 模拟的采样效率和模拟收敛性 (见补充材料图 S4—图 S6 (online)). 结果表明在 310 K 下, 三个体系都可以在 0—500 ns 的时间内均匀地遍历所有副本中的构象, 并且各个参考指标在 300—400 ns 和 400—500 ns 两个时间段内的分布曲线与数值均表现出非常好的相似性. 因此, 三个体系 REMD 模拟的抽样充分且在 300 ns 之后达到收敛 (本文所有分析都基于 300 ns 后的模拟数据).

### 3.1 $A\beta_{42}$ 与 Medin 亲和力更高且共聚集改变 $A\beta_{42}$ 与 Medin 的相互作用方式

首先检验了  $A\beta_{42}$ , Medin 与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚

体体系中的相互作用情况及  $A\beta_{42}$  与 Medin 之间的亲和性 (图 1). 通过多肽三聚体的接触数与氢键数的概率密度分布 (图 1(a), 图 1(b)), 我们发现 Medin 三聚体的相互作用最强, 其次是  $A\beta_{42}$ -Medin 共聚集体系, 而  $A\beta_{42}$  三聚体的相互作用最弱. 同时,  $A\beta_{42}$ -Medin 与  $A\beta_{42}$  三聚体形成氢键的能力接近并弱于 Medin 三聚体. 在  $A\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体中, 同时存在  $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$  与 Medin-Medin 之间的相互作用, 并且  $A\beta_{42}$  与 Medin 之间的结合显著高于  $A\beta_{42}$  与自己的结合 (图 1(c), 图 1(d), 深蓝 vs. 绿). 此外, 异源三聚体中  $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$  作用相比于同源三聚体中更低 (图 1(c), 图 1(d), 深蓝 vs. 浅蓝). 这些结果表明,  $A\beta_{42}$  与 Medin 发生共聚集时,  $A\beta_{42}$  与 Medin 之间的亲和力更高,  $A\beta_{42}$  更倾向于与 Medin 发生相互作用而非自己聚集.

为了进一步探究  $A\beta_{42}$  与 Medin 在自聚集与共聚集时的相互作用方式及结合“热点”区域, 我们计算了多肽分子间的残基-残基接触作用数图 (图 1(e)—(h)). 在同源三聚体中,  $A\beta_{42}$  分子间的残基接触数较大, 残基结合位点集中于  $A\beta_{42}$  的 N 端-N 端、N 端-C 端以及 C 端-C 端之间, 其中 Y10-V12, H6-Q15, F19-K28, F19-I32 和 L34-L17 等残基对之间的疏水接触作用占主导 (图 1(e)). 补充材料图 S7(a) (online) 中的代表性结构快照展示出  $A\beta_{42}$  的 F19-K28 与 Y10-V12 残基对的重原子之间的接触作用. 相比之下, 在  $A\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体中,  $A\beta_{42}$  分子间的相互作用强度显著降低、结合区域显著减少. 有趣的是,  $A\beta_{42}$  多肽中部的  $^{16}\text{KLVFFA}^{21}$  区域之间的相互作用反而是增强的 (图 1(f), L17-F20 与 F20-F20 之间的接触细节见补充材料图 S7(b)(online)).  $^{17}\text{LVFFA}^{21}$  恰好是  $A\beta_{42}$  的疏水核心区域, 高效的疏水核心堆积作用对  $A\beta$  聚集至关重要<sup>[39,69]</sup>. 这表明 Medin 的存在显著改变了  $A\beta_{42}$  分子间的相互作用方式, 导致  $A\beta_{42}$  仅维持疏水核心之间的接触而其他区域自由度较高, 在保证自身聚集能力的前提下仍然具有与 Medin 发生结合的可能. 对于 Medin 同源三聚体, Medin 分子间的结合分布广泛且均匀 (除 D25-A40 与 R1-S15 之间接触数较低), 特别是 K4-W11, F8-W11, W11-Y16, Y16-Y16 和 W21-F48 等疏水和芳香族残基对之间的接触非常强 (图 1(g)), 意味着 Medin 分子间通过氨基酸侧链之间较强的疏水以及  $\pi$ - $\pi$  堆积相互作用形成紧密的聚集核心, 从而

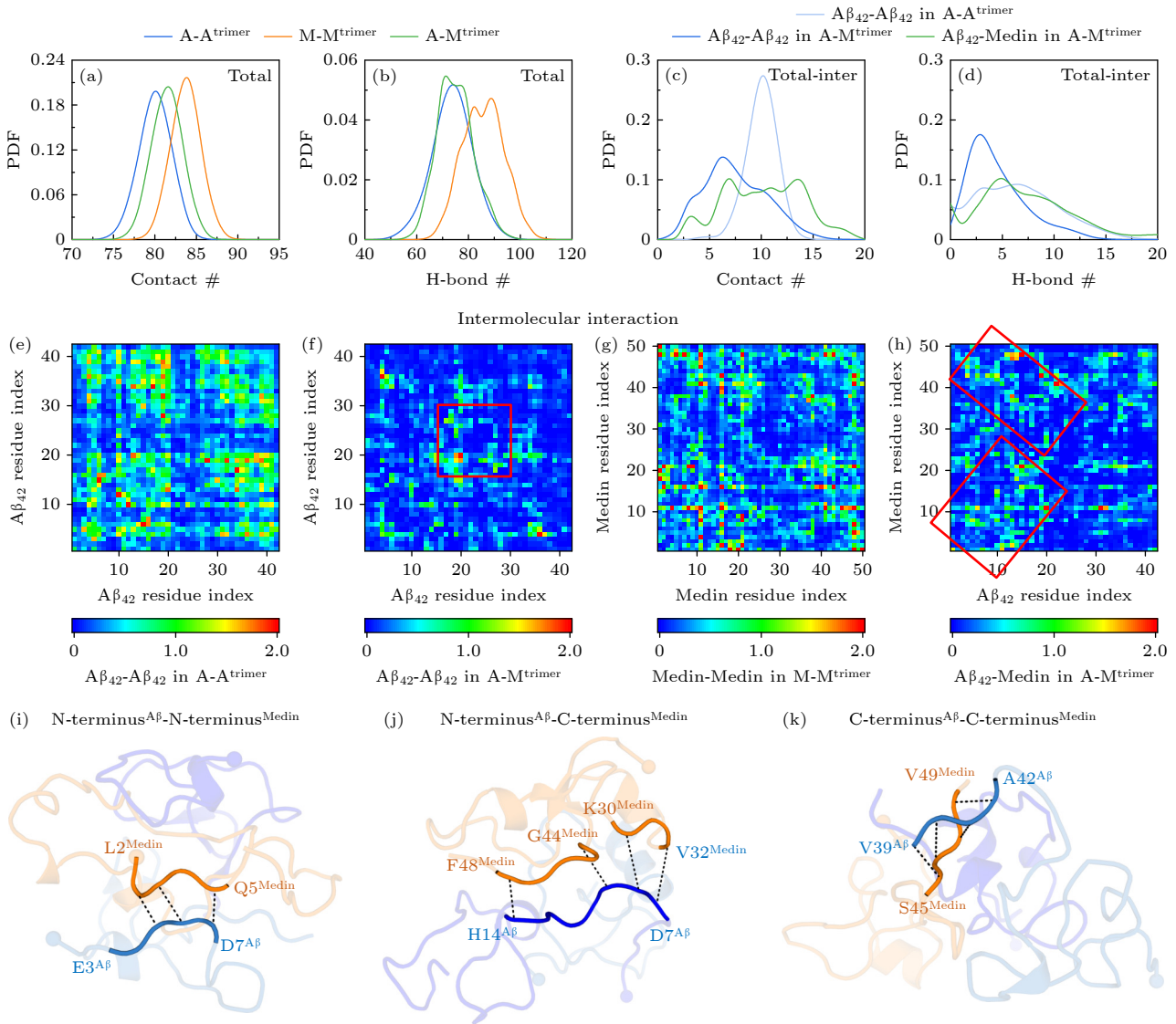


图1  $A\beta_{42}$ /Medin 同源三聚体与  $A\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体的相互作用分析 (a), (b) 三个体系中多肽的 (a) 接触数与 (b) 氢键数的概率密度分布 (probability density function, PDF); (c), (d)  $A\beta_{42}$  与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体体系中,  $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{42}$ -Medin 之间的 (c) 接触数与 (d) 氢键数的 PDF; (e)–(h) 多肽分子间的残基-残基接触作用数图, 即 (e)  $A\beta_{42}$  三聚体中  $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$  的残基-残基接触数图、(f)  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体中  $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$  的残基-残基接触数图、(g) Medin 三聚体中 Medin-Medin 的残基-残基接触数图、(h)  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体中  $A\beta_{42}$ -Medin 的残基-残基接触数图; (i)–(k) 展示  $A\beta_{42}$  与 Medin 结合区域的代表性结构快照。多肽以 cartoon 方式呈现。  $A\beta_{42}$  与 Medin 结合区域以蓝色和橘色突出显示, 并将区域两端对应的氨基酸标记在结构上

Fig. 1. Analysis of interactions in  $A\beta_{42}$ /Medin homotrimer and  $A\beta_{42}$ -Medin heterotrimer: (a), (b) Probability density function (PDF) of (a) contact number and (b) hydrogen-bond (H-bond) number of peptides in three systems; (c), (d) PDF of (c) contact number and (d) H-bond number between  $A\beta_{42}$  and  $A\beta_{42}$  as well as between  $A\beta_{42}$  and Medin in A-A<sup>trimer</sup> and A-M<sup>trimer</sup> systems; (e)–(h) 2D residue-residue contact maps of intermolecular interactions for (e)  $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$  in A-A<sup>trimer</sup>, (f)  $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$  in A-M<sup>trimer</sup>, (g) Medin-Medin in M-M<sup>trimer</sup> and (h)  $A\beta_{42}$ -Medin in A-M<sup>trimer</sup>; (i)–(k) representative snapshots illustrate the binding regions between  $A\beta_{42}$  and Medin in A-M<sup>trimer</sup> system.

稳定聚集结构。补充材料图 S7(c)([online](#)) 展示了含有苯环的芳香族氨基酸 F8 与 W11 以及 W21 与 F48 之间的  $\pi$ - $\pi$  堆积作用。通过残基-残基接触数图以及  $A\beta_{42}$ /Medin 与对方结合的位点分析 (即 Medin 与  $A\beta_{42}$  中每一个残基间的总接触数以及  $A\beta_{42}$  与 Medin 中每一个残基间的总接触数), 我们

发现  $A\beta_{42}$  与 Medin 结合的位点同样较为丰富, 基本遍布整条多肽链, 其中  $A\beta_{42}$  的 N 端与 Medin 的 N 端、 $A\beta_{42}$  的 N 端与 Medin 的 C 端、以及  $A\beta_{42}$  的 C 端与 Medin 的 C 端之间的接触作用较强, 表明  $A\beta_{42}$  的 N 端与 Medin 的 C 端在  $A\beta_{42}$ -Medin 的交叉作用中起着重要的作用 (图 1(h), 补充材料

图 S8(a), 图 S8(b)([online](#)). 图 1(i)–(k) 中的结构快照突出显示了  $A\beta_{42}$  与 Medin 之间不同区域的结合, 分别是 N 端  $A\beta_{42}$ -N 端 Medin、N 端  $A\beta_{42}$ -C 端 Medin 和 C 端  $A\beta_{42}$ -C 端 Medin. 进一步分析了  $A\beta_{42}$ /Medin 与对方通过氢键和疏水相互作用进行结合的位点, 即 Medin 与  $A\beta_{42}$  中每一个残基间的氢键数与疏水接触数, 以及  $A\beta_{42}$  与 Medin 中每一个残基间的氢键数与疏水接触数 (如补充材料图 S8(c)–(f) 所示 ([online](#))). 由补充材料图 S8(c)–(f)([online](#)) 可以看到, Medin 在  $A\beta_{42}$  上的氢键与疏水结合位点更倾向于集中在  $A\beta_{42}$  的 N 端, 而  $A\beta_{42}$  在 Medin 上的氢键与疏水结合位点则分布于 Medin 的 N 端与 C 端两个区域, 再次证实了  $A\beta_{42}$  的 N 端与 Medin 的 C 端的关键作用. 具体而言,  $A\beta_{42}$  与 Medin 结合较强的残基对有  $Q15^{A\beta_{42}}-W21^{Medin}$ ,  $Q15^{A\beta_{42}}-F48^{Medin}$ ,  $F19^{A\beta_{42}}-F43^{Medin}$ ,  $F20^{A\beta_{42}}-W11^{Medin}$ ,  $E22^{A\beta_{42}}-R41^{Medin}$  和  $I31^{A\beta_{42}}-W11^{Medin}$  等 (图 1(h),  $F19-F43$  和  $I31-W11$  之间的结合见补充材料图 S7(d)([online](#))). Medin 分别与  $A\beta_{42}$  的  $A2/F4/H6/E11/H14/Q15$  以及  $F4/Y10/H13/F19/F20$  形成明显的氢键与疏水作用, 而  $A\beta_{42}$  与 Medin 的  $W11/E31/I35/I36/G39/R41$  以及  $F8/W11/Y16/W21/F43/F48$  之间的氢键数和疏水接触数较高 (补充材料图 S8(c)–(f)([online](#))). 这些结果表明  $A\beta_{42}$  与 Medin 之间的结合同时依赖于氢键、疏水与  $\pi$ - $\pi$  堆积相互作用.

更重要的是, 我们发现  $F19^{A\beta_{42}}$  与  $W11^{Medin}/F48^{Medin}$  等在  $A\beta_{42}$  与 Medin 同源三聚体中同样具有重要的作用, 说明  $A\beta_{42}$  与 Medin 在自聚集和共聚集两种状态下具有相同的分子识别位点或区域. 最后, 我们分析了三个体系中多肽的分子内相互作用. 通过  $A\beta_{42}$  与 Medin 在不同体系中的链内残基-残基接触数图 (见补充材料图 S9 ([online](#))), 我们发现相比于同源体系,  $A\beta_{42}$  的链内相互作用在异源体系中呈现出 C 端接触数增多而 N 端接触数减少的变化 (见补充材料图 S9(a)–(c) ([online](#))). 同样地, Medin 多肽在异源三聚体体系中也展现出了不同于同源体系的链内残基-残基作用 (见补充材料图 S9(d)–(f) ([online](#))). 这些结果表明  $A\beta_{42}$  与 Medin 的共聚集改变了二者的相互作用方式.

### 3.2 共聚集改变 $A\beta_{42}$ 与 Medin 的构象特征

首先, 为了探究多肽共聚集对多肽三聚体构象空间的影响, 我们选择多肽链间接触数 (inter-

contact #) 和三聚体回转半径 ( $R_g$ ) 作为反应坐标, 对三个模拟体系分别构建二维自由能图景 (free energy landscapes, FELs). 如图 2(a) 所示, 在  $A-A^{trimer}$  体系中,  $A\beta_{42}$  同源三聚体仅呈现出一个较大的自由能极小势阱, 而在  $M-M^{trimer}$  与  $A-M^{trimer}$  体系中, Medin 同源三聚体与异源三聚体呈现出多个分散的自由能极小势阱, 表明  $A\beta_{42}$  与 Medin 自聚集形成的三聚体构象多样性不同 (前者较低, 而后者较高), 并且共聚集诱导  $A\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体的构象多样性显著提高. 此外,  $A\beta_{42}$  同源三聚体的自由能面处于  $500 \leq \text{inter-contact} \# \leq 1750$  和  $1.35 \text{ nm} \leq R_g \leq 1.65 \text{ nm}$  的范围, 而 Medin 同源三聚体的自由能面位于  $750 \leq \text{inter-contact} \# \leq 2250$  和  $1.45 \text{ nm} \leq R_g \leq 1.80 \text{ nm}$  的区域, 表明 Medin 三聚体的链间相互作用较  $A\beta_{42}$  体系增强且结构较为松散 (图 1(b), 图 1(c)). 相比之下, 异源三聚体的自由能面移动到了两个自聚集体系之间, 即处于  $750 \leq \text{inter-contact} \# \leq 2000$  和  $1.40 \text{ nm} \leq R_g \leq 1.75 \text{ nm}$  的区域, 意味着共聚集三聚体比  $A\beta_{42}$  三聚体的链间作用增强且结构略微松散, 而比 Medin 三聚体的链间作用减弱且结构相对紧凑 (图 2).

此外, 我们对不同体系的三聚体构象进行了聚类分析, 将概率最高的六个构象簇 (C1–C6) 的中心结构及其概率展示在图 2(b)–(d) 中, 并将这些聚类中心结构的位置标记在了二维  $\text{inter-contact} \# - R_g$  自由能图景图 2(a) 中. 由图 2(a) 可以看到, 多肽构象都以无序结构为主 (coil 占比最高, 其次是 bend 和 turn 结构) 并包含一定量的有序二级结构 ( $\beta$  与 helix), 同时整体构象表现出不同的松散程度 ( $M-M^{trimer} > A-M^{trimer} > A-A^{trimer}$ ).  $A\beta_{42}$  三聚体的六个聚类中心结构集中于自由能面上唯一且较大的势阱内, 而 Medin 与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体的聚类中心结构则分散于多个势阱内, 再次证实多肽三聚体的构象具有多样性, 且不同三聚体的构象多样性之间存在差异.

可溶单体聚集形成富含  $\beta$ -sheet 结构的纤维是淀粉样多肽发生淀粉样变性的标志. 为了研究自聚集与共聚集时  $A\beta$  和 Medin 的二级结构基础, 我们考察了  $A\beta_{42}$ , Medin 三聚体与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体中的各种二级结构的占比, 并分析了  $A\beta_{42}$  和 Medin 在同源多肽或异源多肽环境下形成 helix/ $\beta$  的占比以及  $\beta$ -sheet 结构的长度与尺寸 (图 3). 如图 3(a)

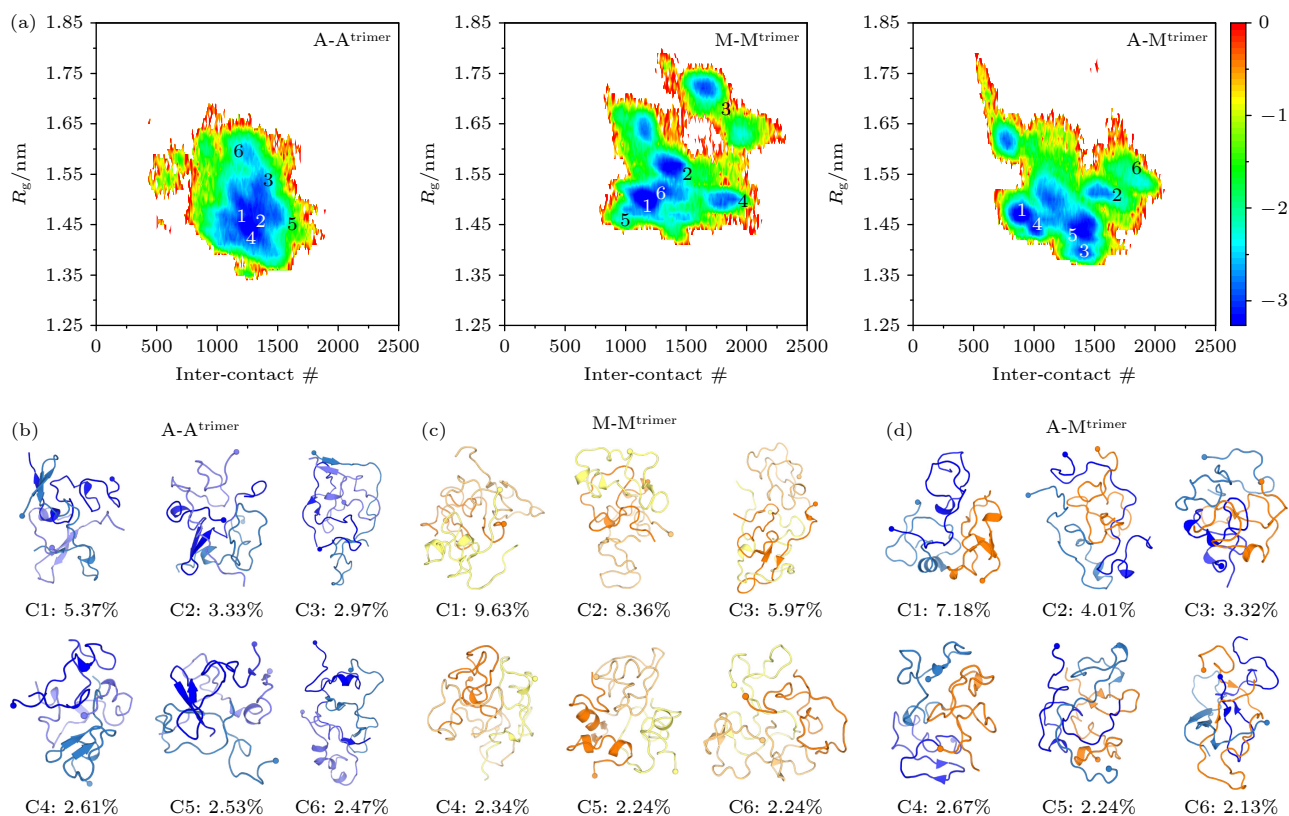


图2  $A\beta_{42}$  与 Medin 在同源与异源三聚体系中的构象特征分析 (a) 以链间接触数和回转半径为反应坐标的二维构象 FELs: A-A<sup>trimer</sup> 体系 (左)、M-M<sup>trimer</sup> 体系 (中)、A-M<sup>trimer</sup> 体系 (右); (b)–(d) 聚类分析中概率最高的六个聚类构象簇 (C1–C6) 的中心结构及每个聚类对应的概率 (标记在对应中心结构下方): (b)  $A\beta_{42}$  三聚体、(c) Medin 三聚体以及 (d)  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体. 这些聚类中心结构的位置标记在二维自由能图景 (a) 中. 多肽以 cartoon 方式呈现, 每条多肽链 N 端残基的 C $\alpha$  原子以小球标记.  $A\beta_{42}$  和 Medin 分别用橙色系和蓝色系颜色显示

Fig. 2. Analysis of conformational characteristics of  $A\beta_{42}$ /Medin homotrimers and  $A\beta_{42}$ -Medin heterotrimer: (a) FELs as a function of intermolecular contact number and trimeric  $R_g$  in A-A<sup>trimer</sup> (left), M-M<sup>trimer</sup> (middle) and A-M<sup>trimer</sup> (right) systems; (b)–(d) representative conformations for the six most-populated clusters (C1–C6) along with their corresponding populations (marked below the corresponding representative conformations) of (b)  $A\beta_{42}$  trimer, (c) Medin trimer and (d)  $A\beta_{42}$ -Medin trimer. The locations of those representative conformations are labeled on the FEL plots.  $A\beta_{42}$  and Medin are shown in cartoon, with the N-terminal C $\alpha$  atom of each chain represented by a sphere.  $A\beta_{42}$  and Medin peptides are colored in blue and orange, respectively.

所示, 在  $A\beta_{42}$  三聚体中,  $\beta$  结构占比为 16.3%, 高于其他两种三聚体的  $\beta$  占比并且高于  $A\beta_{42}$  形成的 helix 结构的占比 (10.0%), 表明在三聚体水平下,  $A\beta_{42}$  中的有序结构以  $\beta$  为主, 并且  $A\beta_{42}$  自聚集形成  $\beta$  结构的能力相比于 Medin 自聚集与  $A\beta_{42}$ -Medin 共聚集更强. 在 Medin 三聚体中,  $\beta$  结构占比为 9.6%, 是三种三聚体中最低的, 反而 helix 结构占比 (10.7%) 略高于  $\beta$  结构. 相比之下, 在  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体中, 共聚集导致异源三聚体的  $\beta$  占比 (13.1%) 低于  $A\beta_{42}$  三聚体却高于 Medin 三聚体, 而 helix 结构占比 (10.6%) 则与 Medin 三聚体接近且轻微高于  $A\beta_{42}$  三聚体. 进一步, 我们分别计算异源三聚体中  $A\beta_{42}$  与 Medin 各自形成 helix 与  $\beta$  结构的概率, 并与相应的同源体系进行对比

(图 3(b), 图 3(c)). 模拟发现在  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体中,  $A\beta_{42}$  形成 helix 的概率高于同源三聚体 (图 3(b),  $A\beta_{42}^*$  vs.  $A\beta_{42}$ ), 而 Medin 形成 helix 的概率显著低于同源三聚体 (图 3(b), Medin\* vs. Medin). 不同的是,  $A\beta_{42}$  在共聚集体系中的  $\beta$  结构概率明显低于其在自聚集体系中形成  $\beta$  的概率 (图 3(c),  $A\beta_{42}^*$  vs.  $A\beta_{42}$ ), 而 Medin 在共聚集三聚体中的  $\beta$  概率却高于其自聚集三聚体 (图 3(c), Medin\* vs. Medin). 这些结果表明共聚集过程中多肽的交叉相互作用能够促进 Medin 形成更多的  $\beta$  结构并降低 helix 结构的出现, 但是会促进  $A\beta_{42}$  形成更多的 helix 结构而减少  $\beta$  结构. 此外, 通过对  $\beta$  结构的排列方式 (链间  $\beta$ -链排列 vs. 链内  $\beta$ -链排列) 进行分析, 我们发现  $A\beta_{42}$ , Medin 与  $A\beta_{42}$ -

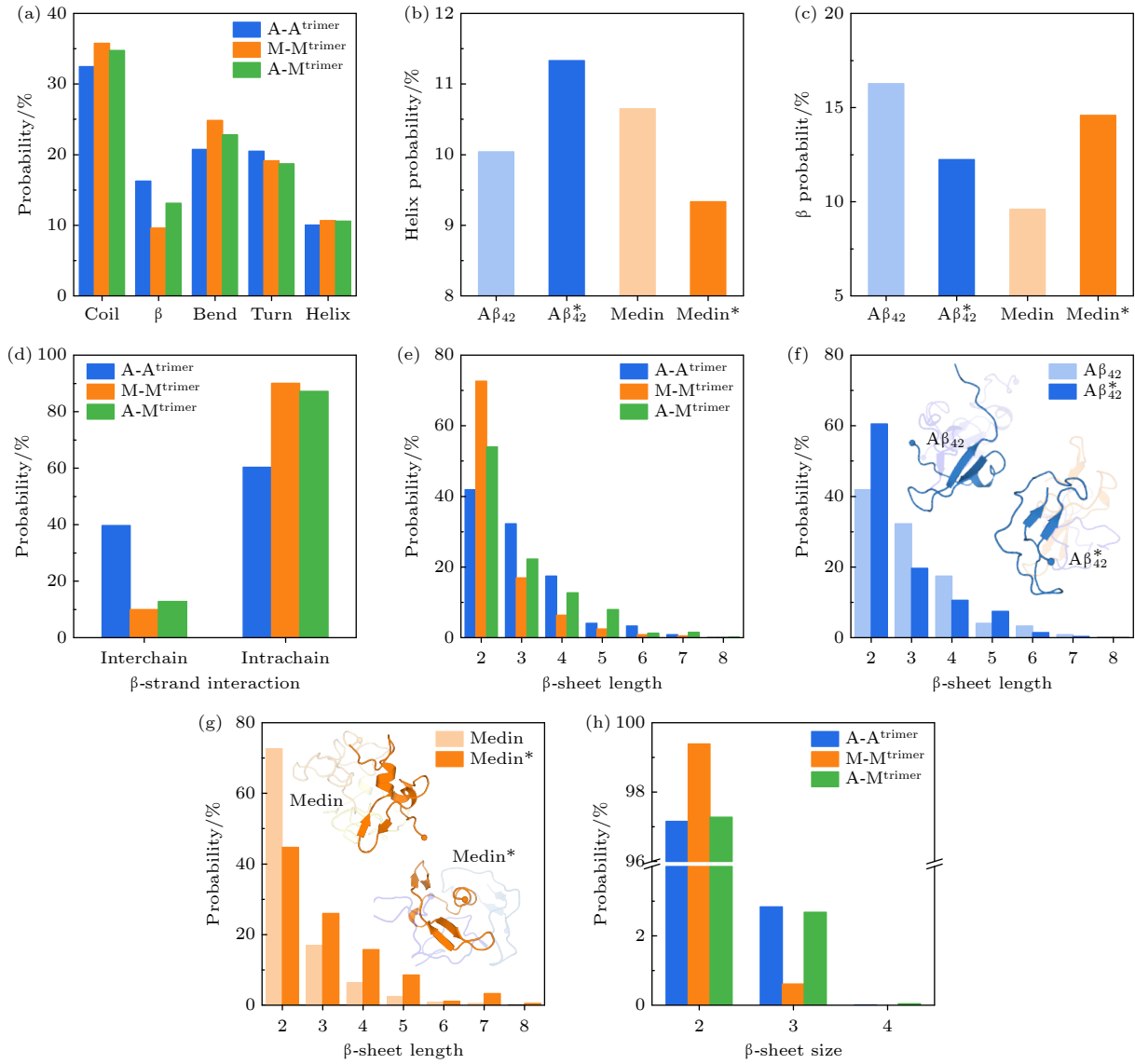


图3  $A\beta_{42}$ 与Medin在同源与异源三聚体系中的二级结构分析 (a) 三个体系中的各种二级结构的概率统计; (b)  $A\beta_{42}$ 与Medin在不同体系中形成helix结构的概率: A-A<sup>trimer</sup>和A-M<sup>trimer</sup>体系中的 $A\beta_{42}$ (浅蓝 vs.深蓝)以及M-M<sup>trimer</sup>和A-M<sup>trimer</sup>体系中的Medin(浅橙色 vs.深橙色), 其中异源聚集体系用\*号表示; (c)  $A\beta_{42}$ 与Medin在不同体系中形成 $\beta$ 结构的概率; (d)  $\beta$ 结构以链间和链内方式进行排列的概率; (e) 三个体系的三聚体中 $\beta$ -sheet长度的概率分布; (f) A-A<sup>trimer</sup>和A-M<sup>trimer</sup>(\*)体系中 $A\beta_{42}$ 的 $\beta$ -sheet长度的概率分布; (g) M-M<sup>trimer</sup>和A-M<sup>trimer</sup>(\*)体系中Medin的 $\beta$ -sheet长度的概率分布; (h) 三个体系的三聚体中 $\beta$ -sheet尺寸的概率分布

Fig. 3. Analysis of secondary structures of  $A\beta_{42}$ /Medin homotrimers and  $A\beta_{42}$ -Medin heterotrimer: (a) Each secondary structure probability of  $A\beta_{42}$  homotrimer, Medin homotrimer and  $A\beta_{42}$ -Medin heterotrimer; (b) helix probability of  $A\beta_{42}$  and Medin in different systems:  $A\beta_{42}$  in A-A<sup>trimer</sup> system (light blue) vs.  $A\beta_{42}$  in A-M<sup>trimer</sup> system (\*, blue) and Medin in M-M<sup>trimer</sup> system (light orange) vs. Medin in A-M<sup>trimer</sup> system (\*, orange); (c)  $\beta$  probability of  $A\beta_{42}$  and Medin in different systems; (d) probability of  $\beta$  arrangement with interchain and intrachain manners; (e) probability of  $\beta$ -sheet length in three systems; (f) probability of  $\beta$ -sheet length of  $A\beta_{42}$  in A-A<sup>trimer</sup> and A-M<sup>trimer</sup> systems; (g) probability of  $\beta$ -sheet length of Medin in M-M<sup>trimer</sup> and A-M<sup>trimer</sup> systems; (h) probability of  $\beta$ -sheet size in three systems.

Medin 三聚体中的  $\beta$  结构都以链内排列方式为主, 只有少量的  $\beta$  结构以链间的方式进行排列 (图 3(d)).  $A\beta_{42}$  三聚体中链间排列的  $\beta$  结构概率最高, 而 Medin 与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体中的链内排列的  $\beta$  结构概率远高于  $A\beta_{42}$ . 有趣的是, 共聚集使得  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体中以链间方式排列的  $\beta$  结构的占比

低于  $A\beta_{42}$  三聚体但略高于 Medin 三聚体.

为了更加深入地理解不同的多肽环境对  $\beta$  结构的影响, 我们计算了  $\beta$ -sheet 结构的长度与尺寸 (图 3(e)–(h)). 结果表明在三个体系中, 多肽三聚体中的  $\beta$ -sheet 结构以长度为 2–4 为主, 并有较低的概率形成长度较长 (5–7) 的  $\beta$ -sheet (图 3(e)).

相比之下, Medin 体系中呈现出显著更高的概率形成长度为 2 的  $\beta$ -sheet 以及低于其他两个体系的概率形成长度为 3—5 的  $\beta$ -sheet; 而  $A\beta_{42}$ -Medin 体系中, 长度为 2 和长度为 3—4 的  $\beta$  结构概率同样分别高于和低于  $A\beta_{42}$  体系, 但值得注意的是, 共聚集体系具有更高的能力形成长度为 5 和 7 的  $\beta$ -sheet 结构. 具体而言, 对于  $A\beta_{42}$ , 在共聚集三聚体中形成长度为 2 和 5 的  $\beta$ -sheet 结构概率高于自聚集三聚体 (图 3(f),  $A\beta_{42}^*$  vs.  $A\beta_{42}$ ); 而对于 Medin, 异源三聚体中形成长度为 2 的  $\beta$  结构概率明显低于自聚集体系, 但是长度为 3—7 的  $\beta$ -sheet 概率显著高于同源三聚体 (图 3(g), Medin\* vs. Medin). 图 3(f) 与图 3(g) 中的代表性结构快照显示出  $A\beta_{42}$  在自聚集体系中形成的  $\beta$  更长, 而 Medin 在共聚集体系中形成的  $\beta$  更长. 最后,  $A\beta_{42}$ /Medin 同源三聚体和异源三聚体中  $\beta$ -sheet 的尺寸的结果表明多肽三聚体只能形成尺寸为 2 和 3 的  $\beta$ -sheet 结构, 并且  $A\beta_{42}$  与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体形成这两种尺寸  $\beta$  结构的概率非常接近, 而 Medin 三聚体分别具有非常高和非常低的概率去形成尺寸为 2 和 3 的  $\beta$ -sheet (图 3(h)).

接下来, 考察  $A\beta_{42}$  与 Medin 的共聚集是否会改变多肽链上有序二级结构的分布和区域. 为此分别计算了  $A\beta_{42}$  与 Medin 在不同体系中的每个氨基酸形成  $\beta$  与 helix 结构的概率 (如图 4 和补充材料图 S10 所示 (online)).  $A\beta_{42}$  在同源聚集体系中存在

四个区域形成  $\beta$  结构的概率较高, 分别是  ${}^3EFR^5$ ,  ${}^{17}LVFFA^{21}$ ,  ${}^{30}AII^{33}$  和  ${}^{39}VVI^{41}$ , 基本均匀遍布于  $A\beta$  的 N 端、中部与 C 端 (图 4(a)). 而在异源体系中, 高  $\beta$  倾向性区域基本不变, 但是  $A\beta_{42}$  整体以及这四个区域的  $\beta$  概率都显著下降, 而  ${}^6HD^7$ ,  ${}^{13}HHQK^{16}$  以及  ${}^{34}LMV^{36}$  区域的  $\beta$  概率略微增加 (图 4(c)). 图 4(a) 和图 4(c) 中的  $A\beta_{42}$  与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体构象展示出了  $A\beta_{42}$  多肽链中富含  $\beta$ -sheet 结构的区域. Medin 在自聚集体系中整体的  $\beta$  概率较低并存在多个小的高  $\beta$  概率区域, 如  ${}^8FNAW^{11}$ ,  ${}^{16}YG^{17}$ ,  ${}^{20}QWLQVD^{25}$ ,  ${}^{30}KEVTGIIT^{37}$ ,  ${}^{41}RNF^{43}$  和  ${}^{47}QFV^{49}$  (图 4(b)). 而发生共聚集时, Medin 整体的  $\beta$  概率显著增加 (特别是 Medin 的 C 端), 并且高  $\beta$  倾向性区域从均匀分布向肽链中部和 C 端迁移, 转变为  ${}^4KQGN^7$ ,  ${}^{20}QWLQVDLGS^{29}$ ,  ${}^{36}ITQ^{38}$ ,  ${}^{41}RN^{42}$  和  ${}^{44}GSVQFV^{49}$  (图 4(d)). 与  $A\beta_{42}$  相比, Medin 在同源三聚体与异源三聚体中的富含  $\beta$ -sheet 区域更为丰富并分布分散, 且  $\beta$ -sheet 相对较短 (图 4(b) 和图 4(d) 中 Medin 与  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体的代表性结构快照).

早期实验研究表明 Medin 多肽中存在三个  $\beta$ -链区域, 特别是 C 端的  ${}^{42}NFGSVQFV^{49}$  是 Medin 重要的聚集与淀粉样变性区域 [8].  ${}^{42}NFGSVQFV^{49}$  自身能够快速聚集形成纤维 [11], Reches 和 Gazit 等 [70] 通过电子显微镜观察到了  ${}^{42}NFGSVQFV^{49}$  纤维的形成与形貌, 而 Madine 等 [71] 随后利用固

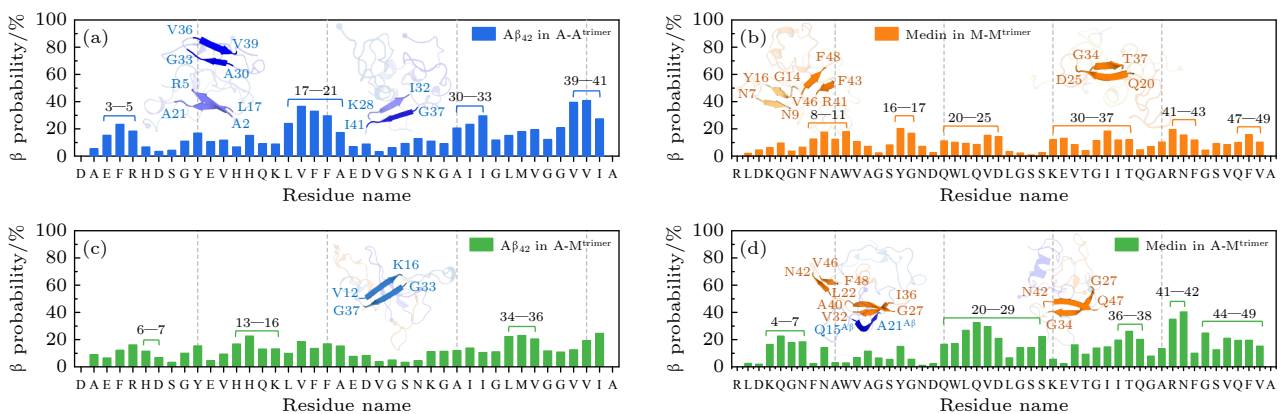


图 4  $\beta$  结构概率和  $\beta$  结构形成区域的分析 (a), (c)  $A\beta_{42}$  在  $A$ - $A$  trimer 和  $A$ - $M$  trimer 体系中  $A\beta_{42}$  的每个氨基酸形成  $\beta$  结构的概率; (b), (d)  $M$ - $M$  trimer 和  $A$ - $M$  trimer 体系中 Medin 的每个氨基酸形成  $\beta$  结构的概率. 富含  $\beta$ -sheet 结构的代表性  $A\beta_{42}$ , Medin 和  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体构象展示在对应的残基- $\beta$  结构概率图中. 多肽采用 cartoon 表示形式,  $A\beta_{42}$  与 Medin 中的  $\beta$  结构区域以蓝色和橙色突出显示. Fig. 4.  $\beta$ -sheet probability and  $\beta$ -sheet formation regions of  $A\beta_{42}$  and Medin in homotrimer and heterotrimer. Residue-based  $\beta$  probability distribution of  $A\beta_{42}$  and Medin peptides respectively in (a)  $A\beta_{42}$  homotrimer/(b) Medin homotrimer and (c), (d)  $A\beta_{42}$ -Medin heterotrimer. Representative  $\beta$ -sheet-rich conformations of  $A\beta_{42}$ , Medin and  $A\beta_{42}$ -Medin trimers are illustrated as insets in (a)-(d).  $A\beta_{42}$  and Medin peptides are shown in cartoon with the  $\beta$ -sheet-rich regions highlighted in blue and orange, respectively.

态核磁共振和 X 射线纤维衍射确定了  $^{42}\text{NFGSVQFV}^{49}$  纤维的 cross- $\beta$  特征和原子结构细节, 即以面对面方式组装的平行且对齐的  $\beta$ -sheet. Westermarck 与合作者<sup>[11]</sup> 利用刚果红染色、ThT 荧光、透射电子显微镜等实验手段对一系列 Medin 合成肽 (不同区域的 Medin 截断体) 的聚集能力与纤维形貌进行测定与表征, 确定了位于 Medin 序列末端的 18—19 个残基是 Medin-Medin 识别和促进 Medin 淀粉样化的关键区域. 在实验条件下, Medin 的 1-12, 14-22, 16-24 和 1-25 片段不会聚集形成纤维, 而除 42-49 以外的 32-41 和 31-50 片段同样非常易于形成纤维. 基于统计力学的 TANGO 算法预测 Medin 序列中有包括  $^{43}\text{FGSVQFV}^{49}$  在内的三个区域具有较高的聚集趋势 (其余两个分别是  $^8\text{FNAWVAGSY}^{16}$  和  $^{32}\text{VTGIIT}^{37}$ )<sup>[11]</sup>.  $^{13}\text{C}$ -NMR 结合从头算蛋白质建模阐明可溶 Medin 单体包含一个有三条  $\beta$ -链组成的稳定核心区域以及 C-端的两个  $\beta$ -链. 同时, MD 模拟发现 C 端区域相对于 Medin 整体的运动与构象变化对于启动 Medin 的二聚化与后续的聚集非常重要<sup>[24]</sup>. 通过固态 NMR 对 Medin 纤维结构进行解析, Davies 等<sup>[23]</sup> 观察到 Medin 分子内至少包含两条延伸的  $\beta$ -sheet 区域, 且它们之间由 D25-K30 盐桥作用所产生的转角隔开而形成  $\beta$ -发卡结构. 这些研究结果都表明 Medin 中存在多个富含  $\beta$ -sheet 结构的区域, 特别是  $^{42}\text{NFGSVQFV}^{49}$  片段具有较强的聚集能力, 是 Medin 纤维化的核心片段. 我们的模拟结果与多种实验手段表征下的 Medin 多肽的  $\beta$  结构特征相符合. 因此, 我们推测 Medin 的 C 端区域 (特别是  $^{42}\text{NFGSVQFV}^{49}$  核心片段) 在与  $\text{A}\beta_{42}$  的共聚集中具有重要的作用, 可能通过 C 端区域形成  $\beta$  结构作为核心位点驱动其与  $\text{A}\beta_{42}$  的协同聚集. 值得注意的是,  $\text{A}\beta_{42}$  的存在促进了 Medin 的 C 端与核心片段上  $\beta$  结构的形成, 意味着共聚集可能通过该机制加速淀粉样多肽的聚集, 影响多肽低聚体与纤维之间的平衡与相互转化, 进而调控淀粉样多肽共聚集集体所产生的细胞毒性.

不同于  $\beta$  结构,  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 在同源或异源三聚体中形成的 helix 结构区域相对比较集中 (见补充材料图 S10 (online)). 在  $\text{A}\beta_{42}$  三聚体中, N 端的  $^{10}\text{YEVHHQ}^{15}$  和 C 端的  $^{32}\text{IGLMV}^{36}$  两个区域形成 helix 结构的概率较高 (见补充材料

图 S10(a)(online)), 而共聚集时,  $\text{A}\beta_{42}$  的 N 端区域的 helix 占比降低而 C 端区域的 helix 占比大幅增加 (见补充材料图 S10(c) 和图 S10(e) (online)). 在 Medin 三聚体中, 高倾向性形成 helix 结构的区域较长且分布于 Medin 的 N 端、中部和 C 端, 分别是  $^6\text{GNFNAWVA}^{13}$ ,  $^{19}\text{DQWL}^{22}$  和  $^{29}\text{KEVTGIITQGARNFSGS}^{45}$  (如补充材料图 S10(b) 所示 (online)), 而在异源三聚体中, Medin 整体的 helix 概率降低, 并且除  $^{19}\text{DQWL}^{22}$  和  $^{33}\text{GIIT}^{36}$  两个区域的 helix 概率增加, 其他区域的 helix 概率则显著下降 (如补充材料图 S10(d) 和图 S10(f) 所示 (online)).

## 4 结 论

通过增强采样的副本交换分子动力学模拟结合全原子模型, 我们研究了与阿尔茨海默病和血管性痴呆密切相关的  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 两种淀粉样多肽自聚集三聚体的构象分布以及二者共聚集对多肽相互作用与结构特征的影响. 模拟发现,  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 之间的亲和力高于  $\text{A}\beta_{42}$  与  $\text{A}\beta_{42}$  之间的结合, 为共聚集的发生提供了基础. 残基对接数分析表明共聚集显著地改变了  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 的分子内和分子间的相互作用强度与方式.  $\text{A}\beta_{42}$  三聚体中分子间相互作用在三个体系中最弱, 肽链结合位点集中于 N 端-N 端、N 端-C 端以及 C 端-C 端之间, 而 Medin 三聚体内分子间相互作用最强, 结合位点分布广泛且均匀. 相比之下, 在  $\text{A}\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体中,  $\text{A}\beta_{42}$  分子间相互作用减弱, 仅保留疏水区域 ( $^{16}\text{KLVFFA}^{21}$ ) 之间的结合而提高其他区域的自由度, 使  $\text{A}\beta_{42}$  在保证自身聚集能力的前提下仍然具有与 Medin 发生结合的可能.  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 在自聚集和共聚集两种状态下具有相似的分子识别位点或区域.  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 结合位点丰富, 尤其是 N 端  $\text{A}\beta$ -N 端<sup>Medin</sup>、N 端  $\text{A}\beta$ -C 端<sup>Medin</sup> 和 C 端  $\text{A}\beta$ -C 端<sup>Medin</sup> 之间作用较强, 表明  $\text{A}\beta_{42}$  的 N 端与 Medin 的 C 端在  $\text{A}\beta_{42}$ -Medin 的交叉聚集中具有重要的作用. 从二维自由能面看,  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 自聚集体的构象多样性不同且共聚集诱导  $\text{A}\beta_{42}$ -Medin 三聚体构象多样性增加. 三种多肽三聚体的构象都以无序结构为主、 $\beta$ /helix 结构为辅, 其中  $\text{A}\beta_{42}$  三聚体中的  $\beta$  结构占比最高而三个体系的 helix 占比则非常接近. 进一步, 我们发现  $\text{A}\beta_{42}$  与 Medin 共聚集能够促进 Medin 形成更多的  $\beta$  结

构与更少的 helix 结构,但却会诱导  $A\beta_{42}$  形成更多的 helix 结构而削弱  $A\beta_{42}$  形成  $\beta$  结构的能力.  $A\beta_{42}$ 、Medin 和  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体的  $\beta$ -sheet 结构以长度为 2—4、尺寸 2—3 为主,而  $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体还具有相对更高的能力形成长度为 5 和 7 的  $\beta$ -sheet 结构. 异源体系中,  $A\beta_{42}$  形成长度为 2 和 5 的  $\beta$  结构概率高于同源体系,而 Medin 形成长度为 3—7 的  $\beta$ -sheet 概率高于同源体系.  $A\beta_{42}$ -Medin 共聚集导致  $A\beta_{42}$  的高  $\beta$  倾向性区域的概率降低,而共聚集诱导 Medin 高  $\beta$  倾向性区域从均匀分布向肽链中部和 C 端迁移,意味着 Medin 可能通过 C 端区域形成  $\beta$  结构作为核心从而驱动其与  $A\beta_{42}$  的协同聚集. 这些结果表明共聚集显著地改变了  $A\beta_{42}$  与 Medin 的结构特征.

我们的工作原子水平上详尽地阐明了  $A\beta_{42}$  与 Medin 在不同多肽环境(自聚集 vs. 共聚集)下的相互作用与结构特征,为理解  $A\beta_{42}$  与 Medin 共聚集分子机制以及不同疾病之间交叉关联的病理机制提供了有益见解. 根据我们的模拟结果,共聚集诱导  $A\beta_{42}$  与 Medin 上形成了不同于自聚集的富含  $\beta$ -sheet 结构区域,这些核心  $\beta$  区域之间以及多肽的分子内/分子间结合区域之间,构建了独特的多肽-多肽生物界面. 因此,若未来针对这些界面的性质以及是否驱动  $A\beta_{42}$  与 Medin 的进一步聚集与纤维化开展深入的研究,则有望开发纳米颗粒、天然小分子等治疗手段,靶向淀粉样多肽共聚集中的多肽-多肽界面并选择性破坏其中的关键物理相互作用,从而实现抑制淀粉样多肽共聚集或阻断低聚体向纤维的转变与生长.

## 参考文献

- [1] Giordano X, Fernandez M C 2023 *Alzheimers Dementia*. **19** e075955
- [2] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen C E, Cummings J, van der Flier W M 2021 *Lancet* **397** 1577
- [3] Li X, Yang Z, Chen Y, Zhang S, Wei G, Zhang L 2023 *J. Phys. Chem. B* **127** 4050
- [4] Ball K A, Phillips A H, Wemmer D E, Head-Gordon T 2013 *Biophys. J.* **104** 2714
- [5] Li X, Zhang Y, Wang Y, Zhang S, Zhang L 2024 *J. Phys. Chem. B* **128** 1843
- [6] Nunan J, Small D H 2000 *FEBS Lett.* **483** 6
- [7] Huang Y, Potter R, Sigurdson W, Santacruz A, Shih S, Ju Y E, Kasten T, Morris J C, Mintun M, Duntley S, Bateman R J 2012 *Arch. Neurol.* **69** 51
- [8] Häggqvist B, Näslund J, Sletten K, Westermark G T, Mucchiano G, Tjernberg L O, Nordstedt C, Engström U, Westermark P 1999 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96** 8669
- [9] Karamanova N, Truran S, Serrano G E, Beach T G, Madine J, Weissig V, Davies H A, Veldhuizen J, Nikkhal M, Hansen M, Zhang W, D'Souza K, Franco D A, Migrino R Q 2020 *J. Am. Heart Assoc.* **9** e014810
- [10] Madine J, Davies H A, Migrino R Q, Ruotsalainen S E, Wagner J, Neher J J 2023 *Nat. Aging* **3** 1039
- [11] Larsson A, Söderberg L, Westermark G T, Sletten K, Engström U, Tjernberg L O, Näslund J, Westermark P 2007 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **361** 822
- [12] Eisenberg D, Jucker M 2012 *Cell* **148** 1188
- [13] Iadanza M G, Jackson M P, Hewitt E W, Ranson N A, Radford S E 2018 *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **19** 755
- [14] Ren B, Zhang Y, Zhang M, Liu Y, Zhang D, Gong X, Feng Z, Tang J, Chang Y, Zheng J 2019 *J. Mater. Chem. B* **7** 7267
- [15] Zhang Y, Tang Y, Zhang D, Liu Y, He J, Chang Y, Zheng J 2021 *Chin. J. Chem. Eng.* **30** 225
- [16] Migrino R Q, Karamanova N, Truran S, Serrano G E, Davies H A, Madine J, Beach T G 2020 *Alzheimers Dementia* **12** e12072
- [17] Tayler H, Miners J S, Güzél Ö, MacLachlan R, Love S 2021 *Brain Pathol.* **31** e12935
- [18] Benson M D, Buxbaum J N, Eisenberg D S, Merlini G, Saraiva M J M, Sekijima Y, Sipe J D, Westermark P 2020 *Amyloid* **27** 217
- [19] Jackson R J, Rudinskiy N, Herrmann A G, Croft S, Kim J M, Petrova V, Ramos-Rodriguez J J, Pitstick R, Wegmann S, Garcia-Alloza M, Carlson G A, Hyman B T, Spires-Jones T L 2016 *Eur. J. Neurosci.* **44** 3056
- [20] Wagner J, Degenhardt K, Veit M, Louros N, Konstantoulea K, Skodras A, Wild K, Liu P, Obermüller U, Bansal V, Dalmia A, Häslér L M, Lambert M, De Vleeschouwer M, Davies H A, Madine J, Kronenberg-Versteeg D, Feederle R, Del Turco D, Nilsson K P R, Lashley T, Deller T, Gearing M, Walker L C, Heutink P, Rousseau F, Schymkowitz J, Jucker M, Neher J J 2022 *Nature* **612** 123
- [21] Huang F, Fan X, Wang Y, Zou Y, Lian J, Wang C, Ding F, Sun Y 2024 *Brief. Bioinform.* **25** bbad526
- [22] Howitz W J, Wierzbicki M, Cabanela R W, Saliba C, Motavalli A, Tran N, Nowick J S 2020 *J. Am. Chem. Soc.* **142** 15870
- [23] Davies H A, Madine J, Middleton D A 2015 *J. Biol. Chem.* **290** 7791
- [24] Davies H A, Rigden D J, Phelan M M, Madine J 2017 *Sci. Rep.* **7** 45224
- [25] Huang F, Yan J, Zhang X, Xu H, Lian J, Yang X, Wang C, Ding F, Sun Y 2024 *Colloids Surf., B* **244** 114192
- [26] Huang F, Fan X, Wang Y, Wang C, Zou Y, Lian J, Ding F, Sun Y 2023 *J. Chem. Inf. Model.* **63** 6376
- [27] Xu C, Lin Z, Yang K, Yuan B 2020 *Acta Phys. Sin.* **69** 108701 (in Chinese) [徐成, 林召, 杨恺, 元冰 2020 物理学报 **69** 108701]
- [28] Wang K, Xu C, Wu J F, Yang K, Yuan B 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 178701 (in Chinese) [王康, 徐成, 吴晋锋, 杨恺, 元冰 2021 物理学报 **70** 178701]
- [29] Tan J P, Zhang W T, Xu C, Lu X M, Zhu W S, Yang K, Yuan B 2024 *Acta Phys. Sin.* **73** 188702 (in Chinese) [谭金鹏, 张婉婷, 徐成, 卢雪梅, 朱文圣, 杨恺, 元冰 2024 物理学报 **73** 188702]
- [30] Tu W, Dong X, Ou L, Zhang X, Yuan B, Yang K 2023 *Chem. Res. Chin. Univ.* **39** 829
- [31] Lao Z, Tang Y, Dong X, Tan Y, Li X, Liu X, Li L, Guo C,

- Wei G 2024 *Nanoscale* **16** 4025
- [32] Liu X, Lao Z, Li X, Dong X, Wei G 2022 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24** 16263
- [33] Qi R, Wei G, Ma B, Nussinov R 2018 *Methods Mol. Biol.* **1777** 101
- [34] Sugita Y, Okamoto Y 1999 *Chem. Phys. Lett.* **314** 141
- [35] Miron R A, Fichtorn K A 2003 *J. Chem. Phys.* **119** 6210
- [36] Kästner J 2011 *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **1** 932
- [37] Qi R, Luo Y, Wei G, Nussinov R, Ma B 2015 *J. Phys. Chem. Lett.* **6** 3276
- [38] Dong X, Bera S, Qiao Q, Tang Y, Lao Z, Luo Y, Gazit E, Wei G 2021 *J. Phys. Chem. Lett.* **12** 2576
- [39] Li X, Chen Y, Yang Z, Zhang S, Wei G, Zhang L 2024 *Int. J. Biol. Macromol.* **254** 127841
- [40] Tan Y, Chen Y, Liu X, Tang Y, Lao Z, Wei G 2023 *Int. J. Biol. Macromol.* **241** 124659
- [41] Lao Z, Dong X, Liu X, Li F, Chen Y, Tang Y, Wei G 2022 *J. Chem. Inf. Model.* **62** 3227
- [42] Dong X, Qi R, Qiao Q, Li X, Li F, Wan J, Zhang Q, Wei G 2021 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23** 20406
- [43] Mo Y, Brahmachari S, Lei J, Gilead S, Tang Y, Gazit E, Wei G 2018 *ACS Chem. Neurosci.* **9** 2741
- [44] Guo C, Côté S, Mousseau N, Wei G 2015 *J. Phys. Chem. B* **119** 3366
- [45] Gremer L, Schölzel D, Schenk C, Reinartz E, Labahn J, Ravelli R B G, Tusche M, Lopez-Iglesias C, Hoyer W, Heise H, Willbold D, Schröder G F 2017 *Science* **358** 116
- [46] Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Tunyasuvunakool K, Bates R, Židek A, Potapenko A, Bridgland A, Meyer C, Kohl S A A, Ballard A J, Cowie A, Romera-Paredes B, Nikolov S, Jain R, Adler J, Back T, Petersen S, Reiman D, Clancy E, Zielinski M, Steinegger M, Pacholska M, Berghammer T, Bodenstein S, Silver D, Vinyals O, Senior A W, Kavukcuoglu K, Kohli P, Hassabis D 2021 *Nature* **596** 583
- [47] Humphrey W, Dalke A, Schulten K 1996 *J. Mol. Graphics* **14** 33
- [48] Abraham M J, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith J C, Hess B, Lindahl E 2015 *SoftwareX* **1-2** 19
- [49] Lindorff-Larsen K, Piana S, Palmo K, Maragakis P, Klepeis J L, Dror R O, Shaw D E 2010 *Proteins* **78** 1950
- [50] Chen Y, Li X, Zhan C, Lao Z, Li F, Dong X, Wei G 2021 *ACS Chem. Neurosci.* **12** 4007
- [51] Lopes P E, Guvench O, MacKerell Jr. A D 2015 *Methods Mol. Biol.* **1215** 47
- [52] Tan Y, Chen Y, Pan T, Tang Y, Liu X, Yu Y, Wei G 2025 *J. Chem. Inf. Model.* **65** 4643
- [53] Wang W 2021 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23** 777
- [54] Best R B, Zheng W, Mittal J 2014 *J. Chem. Theory Comput.* **10** 5113
- [55] Huang J, Rauscher S, Nawrocki G, Ran T, Feig M, de Groot B L, Grubmüller H, MacKerell A D, Jr. 2017 *Nat. Methods* **14** 71
- [56] Piana S, Donchev A G, Robustelli P, Shaw D E 2015 *J. Phys. Chem. B* **119** 5113
- [57] Zerze G H, Zheng W, Best R B, Mittal J 2019 *J. Phys. Chem. Lett.* **10** 2227
- [58] Parrinello M, Rahman A 1981 *J. Appl. Phys.* **52** 7182
- [59] Bussi G, Donadio D, Parrinello M 2007 *J. Chem. Phys.* **126** 014101
- [60] Li M, Johnson W L, Goddard W A 1992 *MRS Online Proc. Lib.* **291** 285
- [61] Miyamoto S, Kollman P A 1992 *J. Comput. Chem.* **13** 952
- [62] Hess B 2008 *J. Chem. Theory Comput.* **4** 116
- [63] Kabsch W, Sander C 1983 *Biopolymers* **22** 2577
- [64] Daura X, Gademann K, Jaun B, Seebach D, van Gunsteren W F, Mark A E 1999 *Angew. Chem. Int. Ed.* **38** 236
- [65] Zhang Y, Liu Y, Zhao W, Sun Y 2021 *Int. J. Biol. Macromol.* **193** 1
- [66] Li X, Lao Z, Zou Y, Dong X, Li L, Wei G 2021 *J. Phys. Chem. B* **125** 2050
- [67] Delano W L <http://pymol.org> [2025-5-10]
- [68] Rigsby R E, Parker A B 2016 *Biochem. Mol. Biol. Educ.* **44** 433
- [69] Okumura H, Itoh S G 2022 *Molecules* **27** 2483
- [70] Reches M, Gazit E 2004 *Amyloid* **11** 81
- [71] Madine J, Copland A, Serpell L C, Middleton D A 2009 *Biochemistry* **48** 3089

# Molecular dynamic simulation study on co-aggregation between amyloid- $\beta$ and Medin<sup>\*</sup>

PAN Wenyan<sup>1) #</sup> CHENG Chuanyong<sup>1) #</sup> NIU Jingjing<sup>1)</sup> YUAN Bing<sup>2) †</sup>  
 YANG Kai<sup>1) ‡</sup> DONG Xuewei<sup>1) 3) ††</sup>

1) (*Center for Soft Condensed Matter Physics and Interdisciplinary Research & School of Physical Science and Technology, Soochow University, Suzhou 215006, China*)

2) (*Songshan Lake Materials Laboratory, Dongguan 523808, China*)

3) (*State Key Laboratory of Surface Physics, Fudan University, Shanghai 200433, China*)

( Received 11 May 2025; revised manuscript received 18 May 2025 )

## Abstract

The aggregation of Medin is closely related to the arterial wall degeneration and cerebrovascular dysfunction. In patients with vascular dementia or Alzheimer's disease, the concentration of medin in cerebral arterioles increases, and Medin is co-localized with vascular amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) deposits. Previous study demonstrates that Medin interacts directly with A $\beta$ , forming heterologous fibrils with A $\beta$  and promoting A $\beta$  aggregation. However, the basic mechanism of the co-aggregation between Medin and A $\beta$  remains largely elusive. Here, we explore the interactions and conformational ensembles of A $\beta_{42}$ /Medin trimers in different peptide environments (self-aggregation vs. co-aggregation) by performing all-atom replica exchange molecular dynamic simulation on A $\beta_{42}$ /Medin homotrimers and A $\beta_{42}$ -Medin heterotrimer with an accumulated simulation time of 72  $\mu$ s. Our results reveal that A $\beta_{42}$  exhibits higher affinity with Medin, and A $\beta_{42}$  and Medin have similar molecular recognition sites in self-aggregation and co-aggregation. The N-terminus of A $\beta_{42}$  and the C-terminus of Medin play critical roles in A $\beta_{42}$ -Medin cross-talk. More importantly, co-aggregation significantly changes the interaction strength, binding patterns and structural characteristics of A $\beta_{42}$  and Medin. Intermolecular interactions of A $\beta_{42}$  trimers are relatively weak among three trimers, and the binding sites are concentrated between N- and N-termini, between N- and C-termini, and between C- and C-termini of A $\beta_{42}$ . In contrast, intermolecular interactions of Medin trimers are the strongest, and the binding sites are widely and uniformly distributed in Medin peptides. Intermolecular interactions of A $\beta_{42}$  in A $\beta_{42}$ -Medin heterotrimer decrease compared with those of A $\beta_{42}$  trimers, only the binding of the hydrophobic core regions (<sup>16</sup>KLVFFA<sup>21</sup>) is retained and other regions of A $\beta_{42}$  gain increase flexibility. Two-dimensional free energy landscapes reveal distinct conformational diversities between the homo- and heterotrimers, with the order of diversity being Medin/A $\beta_{42}$ -Medin trimers > A $\beta_{42}$  trimers. The  $R_g$  of A $\beta_{42}$  trimers is smaller than those of the other two trimers, implying that A $\beta_{42}$  trimers possess a more compact structure, whereas Medin/A $\beta_{42}$ -Medin trimers exhibit a relatively loose conformation. The A $\beta_{42}$  trimers possess the highest  $\beta$  content whereas Medin trimers exhibit the lowest  $\beta$

\* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 12274307, 32230063, 22303060), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (Grant No. BK20230470), the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation, China (Grant Nos. 2023A1515011610, 2023B1515120001), and the Open Research Fund of State Key Laboratory of Surface Physics of Fudan University, China (Grant No. KF2023\_03).

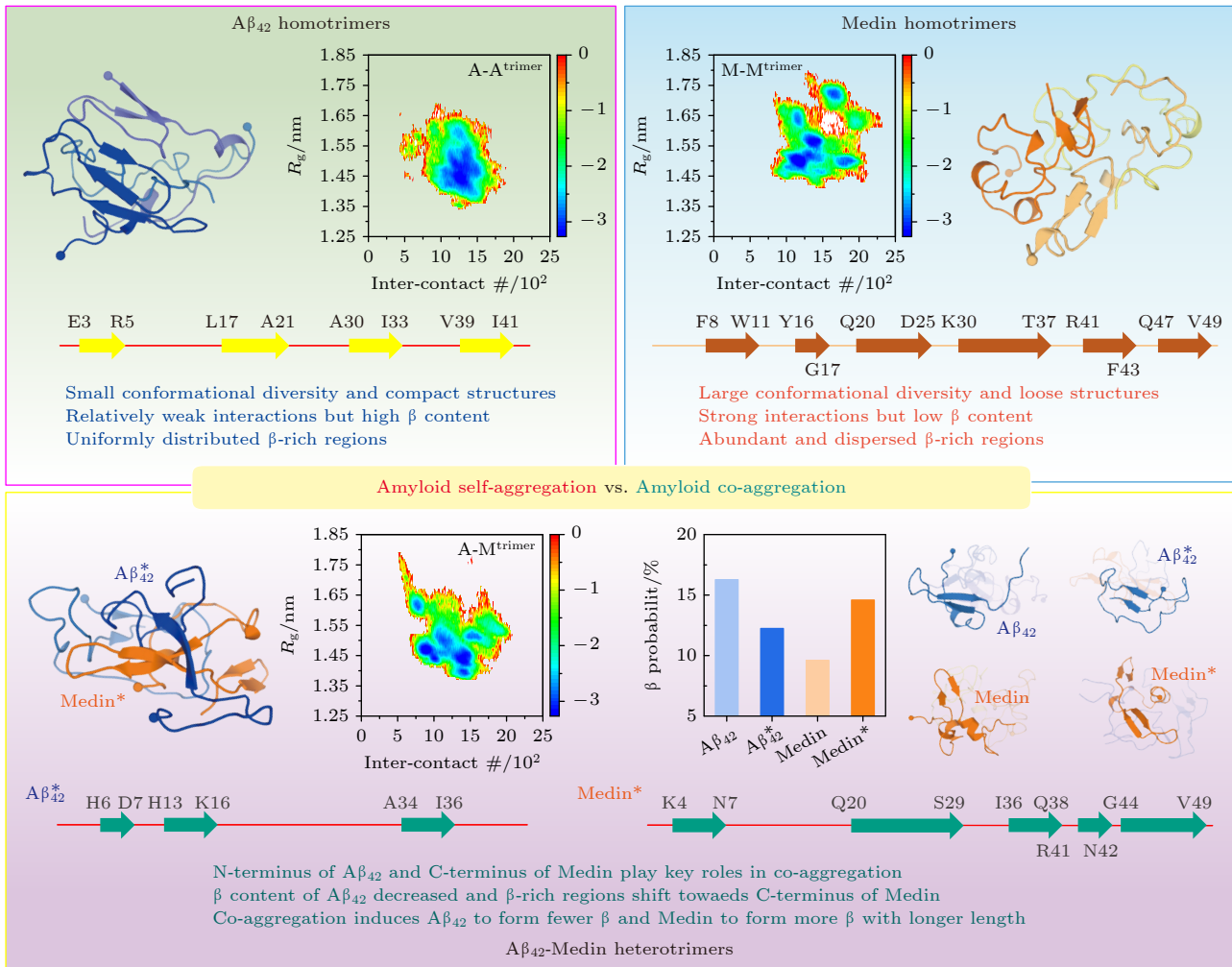
# These authors contributed equally.

† Corresponding author. E-mail: [yuanbing@sslslab.org.cn](mailto:yuanbing@sslslab.org.cn)

‡ Corresponding author. E-mail: [yangkai@suda.edu.cn](mailto:yangkai@suda.edu.cn)

†† Corresponding author. E-mail: [dongxuewei@suda.edu.cn](mailto:dongxuewei@suda.edu.cn)

probability. It is found that  $A\beta_{42}$ -Medin co-aggregation induces Medin to form more  $\beta$ -structures with longer lengths and fewer helices, while promoting  $A\beta_{42}$  to form more helices and fewer  $\beta$ -structures. High  $\beta$ -propensity regions of Medin in heterotrimers shift towards the C-terminus of Medin, suggesting that Medin utilizes its C-terminal  $\beta$  region as a core motif to drive its co-aggregation with  $A\beta_{42}$ . These results elucidate the detailed influences of co-aggregation on the interactions and conformations of  $A\beta_{42}$  and Medin. This work provides key insights into the molecular mechanism of  $A\beta_{42}$ -Medin co-aggregation and the pathological mechanisms of cross-linking between related diseases.



**Keywords:** peptide co-aggregation, amyloid- $\beta$ , Medin, molecular dynamic simulations

**PACS:** 87.15.nr, 87.14.ef, 87.10.Tf

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250616

**CSTR:** 32037.14.aps.74.20250616



## 淀粉样多肽A $\beta_{42}$ 与Medin共聚集的分子动力学模拟研究

潘文雁 程传勇 牛菁菁 元冰 杨恺 董雪薇

### Molecular dynamic simulation study on co-aggregation between amyloid- $\beta$ and Medin

PAN Wenyan CHENG Chuanyong NIU Jingjing YUAN Bing YANG Kai DONG Xuewei

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 74, 158701 (2025) DOI: 10.7498/aps.74.20250616

CSTR: 32037.14.aps.74.20250616

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.74.20250616>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 过渡区内纳米颗粒的曳力特性模拟研究

Simulation study of drag force characteristics of nanoparticles in transition regime

物理学报. 2024, 73(7): 075101 <https://doi.org/10.7498/aps.73.20231861>

#### 纳米液滴撞击柱状固体表面动态行为的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulation on dynamic behaviors of nanodroplets impinging on solid surfaces decorated with nanopillars

物理学报. 2021, 70(13): 134704 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210094>

#### 镁中位错和非晶作用机制的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulation of mechanism of interaction between dislocation and amorphism in magnesium

物理学报. 2022, 71(14): 143101 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20212318>

#### GaAs晶体在不同应变下生长过程的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulations of GaAs crystal growth under different strains

物理学报. 2023, 72(13): 136801 <https://doi.org/10.7498/aps.72.20221860>

#### 高温下钙蒙脱石膨胀特性的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulation of swelling properties of Ca-montmorillonite at high temperatures

物理学报. 2022, 71(4): 043102 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20211565>

#### U<sub>1-x</sub>Th<sub>x</sub>O<sub>2</sub>混合燃料力学性能的分子动力学模拟

Effects of Th doping on mechanical properties of U<sub>1-x</sub>Th<sub>x</sub>O<sub>2</sub>: An atomistic simulation

物理学报. 2021, 70(12): 122801 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20202239>