

淀粉样多肽 A β_{42} 与 Medin 共聚集的分子动力学模拟研究*

潘文雁^{1) #} 程传勇^{1) #} 牛菁菁¹⁾ 元冰^{2) †} 杨恺^{1) ‡} 董雪薇^{1) 3) ††}

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)

同等贡献作者.

† 通信作者. E-mail: yuanbing@sslab.org.cn

‡ 通信作者. E-mail: yangkai@suda.edu.cn

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

1. A β_{42} 与 Medin 单体的初始构象

我们将 A β_{42} 与 Medin 单体在 500 K 高温下进行分子动力学(MD)模拟, 产生了一系列结构多样且以无序二级结构为主的单体构象(图 S1, 图 S2)。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 β_{42} 与 Medin 的高温构象系综内随机选择 36 个 A β_{42} 与 Medin 的单体构象, 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(colil, bend 和 turn 结构为主, 仅包含极少量的有序 β 和 helix)。所有挑选出的 A β_{42} 与 Medin 单体构象对应的模拟时间点见表 S1 与表 S2, 其结构及构象特征如图 S1 与图 S2 所示。

表 S1 高温 MD 模拟中选择作为 A β_{42} 单体构象的时间点

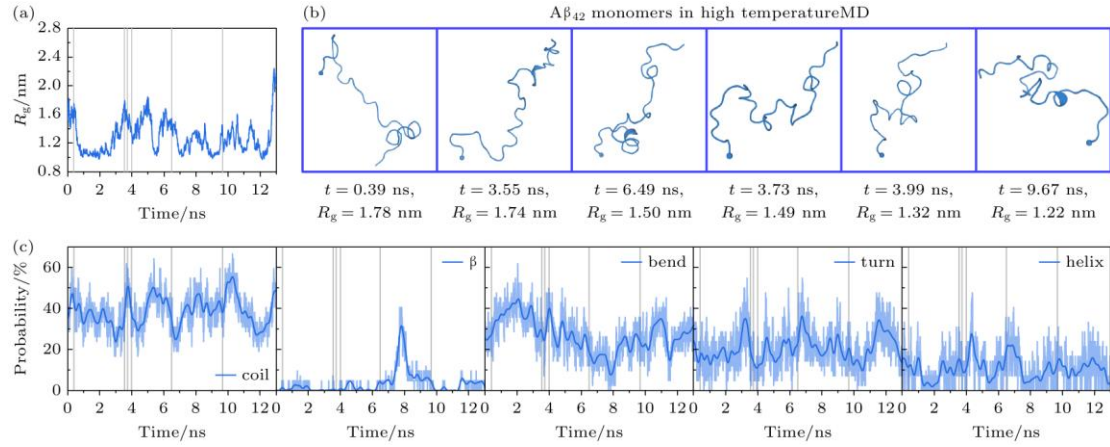
Table S1. Time points for selected conformations of A β_{42} monomer from the high temperature MD simulation.

		Time/ns				
A β_{42}	0	0.04	0.24	0.30	0.31	0.35
	0.36	0.39	0.42	2.98	3.03	3.05
	3.07	3.08	3.13	3.42	3.55	3.57
	3.73	3.94	3.96	3.99	4.52	4.53
	4.77	4.79	4.83	4.87	5.08	5.22
	5.71	5.97	6.29	6.31	6.49	9.67

表 S2 高温 MD 模拟中选择作为 Medin 单体构象的时间点

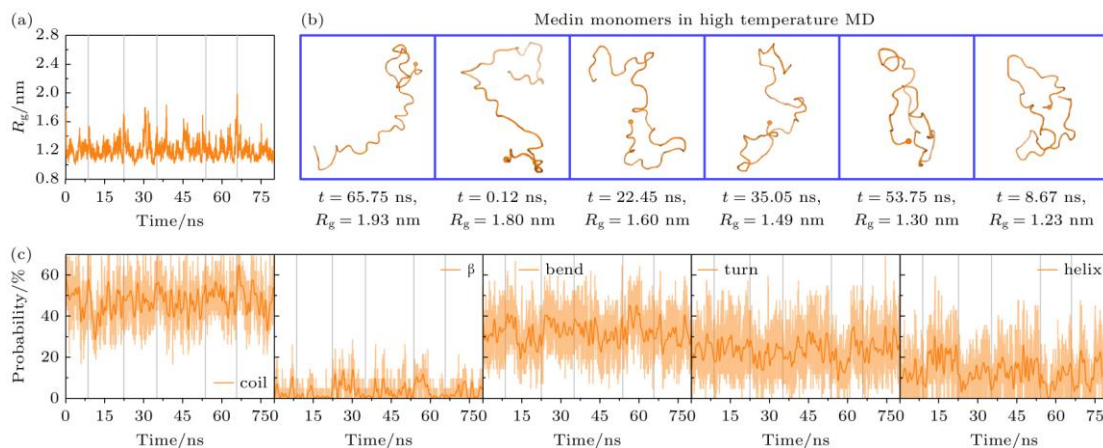
Table S2. Time points for selected conformations of Medin monomer from the high temperature MD simulation.

Time/ns						
Medin	0	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05
	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10	0.11
	0.12	0.13	0.14	0.15	8.67	9.16
	22.45	23.94	29.81	35.05	35.09	38.50
	45.26	53.75	59.83	62.65	63.04	63.08
	63.11	65.68	65.75	65.87	65.93	67.03



图S1 高温MD模拟中 $A\beta_{42}$ 单体的构象特征分析. 温度为500 K的高温MD模拟中, (a) $A\beta_{42}$ 单体的回转半径 R_g 随时间的演化; (b)选做三聚体REMD模拟初始构象的 $A\beta_{42}$ 单体的代表结构及其对应的时间点与 R_g ($A\beta_{42}$ 以cartoon方式呈现并显示为蓝色, N端残基 $C\alpha$ 原子以小球标记); (c) $A\beta_{42}$ 单体的五种二级结构(coil, β , bend, turn和helix)概率随时间的演化

Fig. S1. Analysis of structural properties of $A\beta_{42}$ monomers in high temperature MD simulation: (a) Time evolution of monomeric R_g of $A\beta_{42}$; (b) representative conformations of $A\beta_{42}$ monomers selected as initial structures for peptide trimers in REMD, along with their corresponding time and R_g ($A\beta_{42}$ is shown in cartoon and colored in blue, with the N-terminal $C\alpha$ atom represented by a sphere); (c) time evolution of secondary structure probabilities of $A\beta_{42}$ monomers.



图S2 高温MD模拟中Medin单体的构象特征分析. 温度为500 K的高温MD模拟中, (a) Medin单体的回转半径 R_g 随时间的演化; (b)选做三聚体REMD模拟初始构象的Medin单体的代表结构及其对应的时间点与 R_g (Medin以cartoon方式呈现并显示为橙色, N端残基 $C\alpha$ 原子以小球标记); (c) Medin单体的五种二级结构(coil, β , bend, turn和helix)概率随时间的演化

Fig. S2. Analysis of structural properties of Medin monomers in high temperature MD simulation. (a) Time evolution of monomeric R_g of Medin; (b) representative conformations of Medin monomers selected as initial structures for peptide trimers in REMD, along with their corresponding time and R_g (Medin is shown in cartoon and colored in orange, with the N-terminal $C\alpha$ atom represented by a sphere); (c) time evolution of secondary structure probabilities of Medin monomers.

2. REMD 模拟的温度区间及多肽三聚体初始构象

在 REMD 模拟中, $A\beta_{42}$ 、Medin 及 $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体体系各自包含 48 个副本, 每个副本的温度以指数间隔分布于 308.18 K 至 404.32 K 之间。各体系的温度区间见表 S3—表 S5。

利用 gmx insert-molecules 程序与 VMD 软件, 将从高温 MD 中挑选出的 $A\beta_{42}$ 与 Medin 单体构象分别构造为 12 个不同放置方式形成的 $A\beta_{42}$ 三聚体与 Medin 三聚体(图 S3(a), 图 S3(b))。之后, 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 异源三聚体结构($A\beta_{42}$: Medin = 2 : 1, 图 S3(c))。在三聚体中, 单体与单体最小距离大于 0.6 nm。最终, 我们把这些 $A\beta_{42}$ 、Medin 及 $A\beta_{42}$ -Medin 三聚体结构(各 12 个)作为 REMD 模拟的初始构象。

表 S3 A-A^{trimer} 体系中 48 个副本的温度列表。

Table S3. Temperature list for 48 replicas in A-A^{trimer} system.

Temperature/K								
A-A ^{trimer}	308.18	310.00	311.83	313.66	315.49	317.35	319.21	321.07
	322.95	324.84	326.73	328.63	330.54	332.47	334.39	336.33
	338.28	340.23	342.20	344.17	346.15	348.14	350.14	352.15
	354.18	356.20	358.24	360.29	362.35	364.42	366.49	368.57
	370.67	372.77	374.89	377.01	379.15	381.29	383.45	385.61
	387.78	389.96	392.16	394.36	396.58	398.80	401.04	403.29

表 S4 M-M^{trimer} 体系中 48 个副本的温度列表。

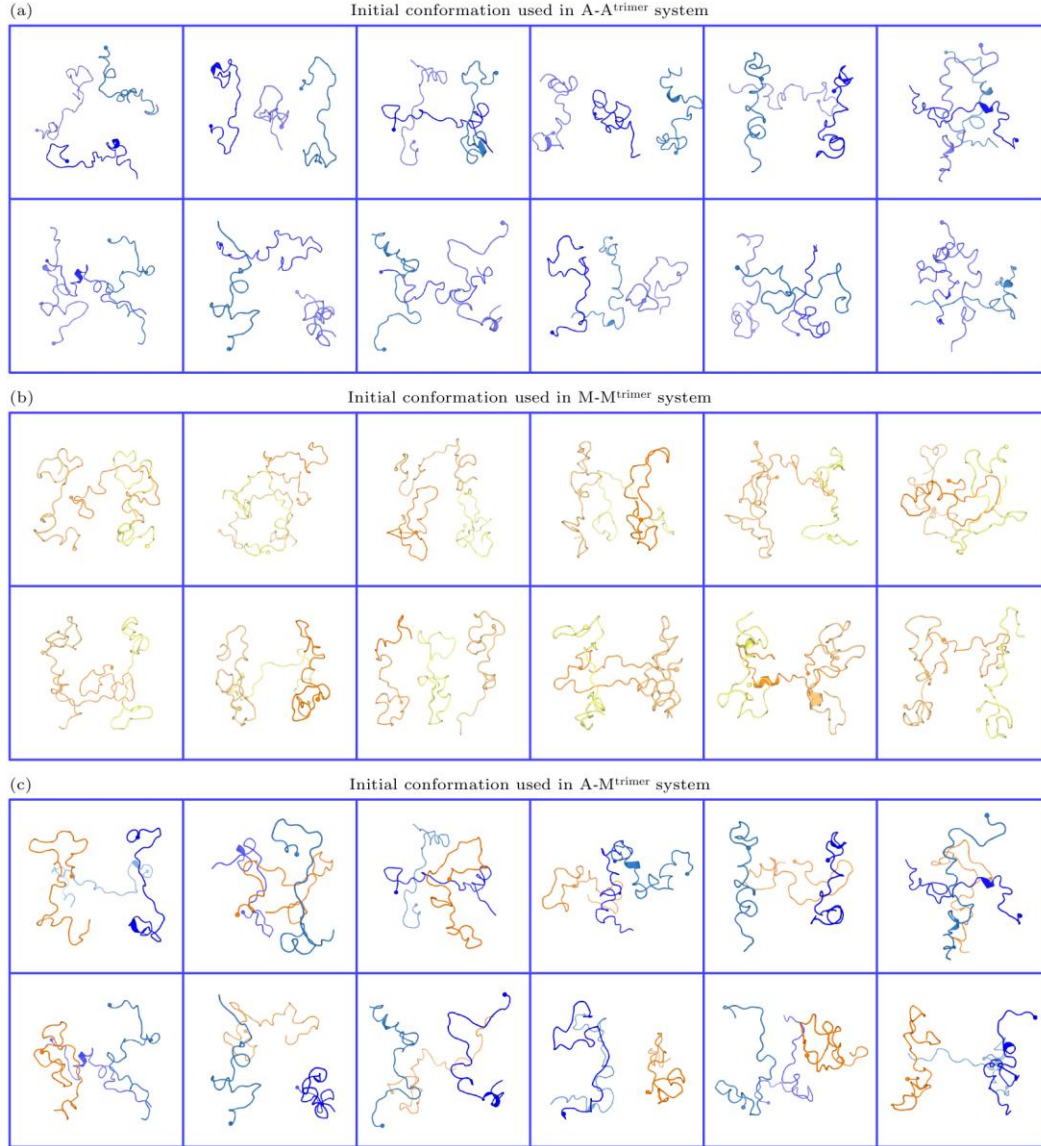
Table S4. Temperature list for 48 replicas in M-M^{trimer} system.

Temperature/K								
M-M ^{trimer}	308.18	310.00	311.82	313.66	315.50	317.35	319.20	321.07
	322.88	324.77	326.66	328.56	330.47	332.39	334.32	336.25
	338.19	340.14	342.10	344.07	346.05	348.04	350.04	352.05
	354.06	356.09	358.12	360.17	362.22	364.28	366.36	368.44
	370.53	372.62	374.73	376.86	378.99	381.13	383.27	385.43
	387.60	389.79	391.98	394.18	396.39	398.61	400.84	403.08

表 S5 A-M^{trimer} 体系中 48 个副本的温度列表。

Table S5. Temperature list for 48 replicas in A-M^{trimer} system.

Temperature/K								
A-M ^{trimer}	308.18	310.00	311.83	313.66	315.50	317.35	319.23	321.09
	322.96	324.85	326.74	328.65	330.56	332.48	334.40	336.31
	338.26	340.21	342.17	344.15	346.13	348.12	351.12	353.14
	355.16	357.19	359.23	361.28	363.34	365.41	367.49	369.58
	371.68	373.79	375.91	378.03	380.17	382.32	384.48	386.64
	388.82	390.98	393.17	395.38	397.60	399.83	402.07	404.32



图S3 (a) A-A^{trimer}, (b) M-M^{trimer}和(c)A-M^{trimer}体系的12个初始状态. 多肽以cartoon方式呈现, 每条多肽链N端残基的C α 原子以小球标记. A β ₄₂和Medin分别用橙色系和蓝色系颜色显示

Fig. S3. 12 initial states of peptide trimers in (a) A-A^{trimer}, (b) M-M^{trimer} and (c) A-M^{trimer} systems. A β ₄₂ and Medin are shown in cartoon, with the N-terminal C α atom of each chain represented by a sphere. A β ₄₂ and Medin peptides are colored in blue and orange, respectively.

3. REMD 模拟的收敛性检测

在进行数据分析之前, 我们首先要检测 REMD 模拟的采样效率和收敛性。通过分析温度在 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等指标 (图 S4—图 S6), 我们发现在 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 模拟抽样充分且在 300 ns 之后达到收敛。

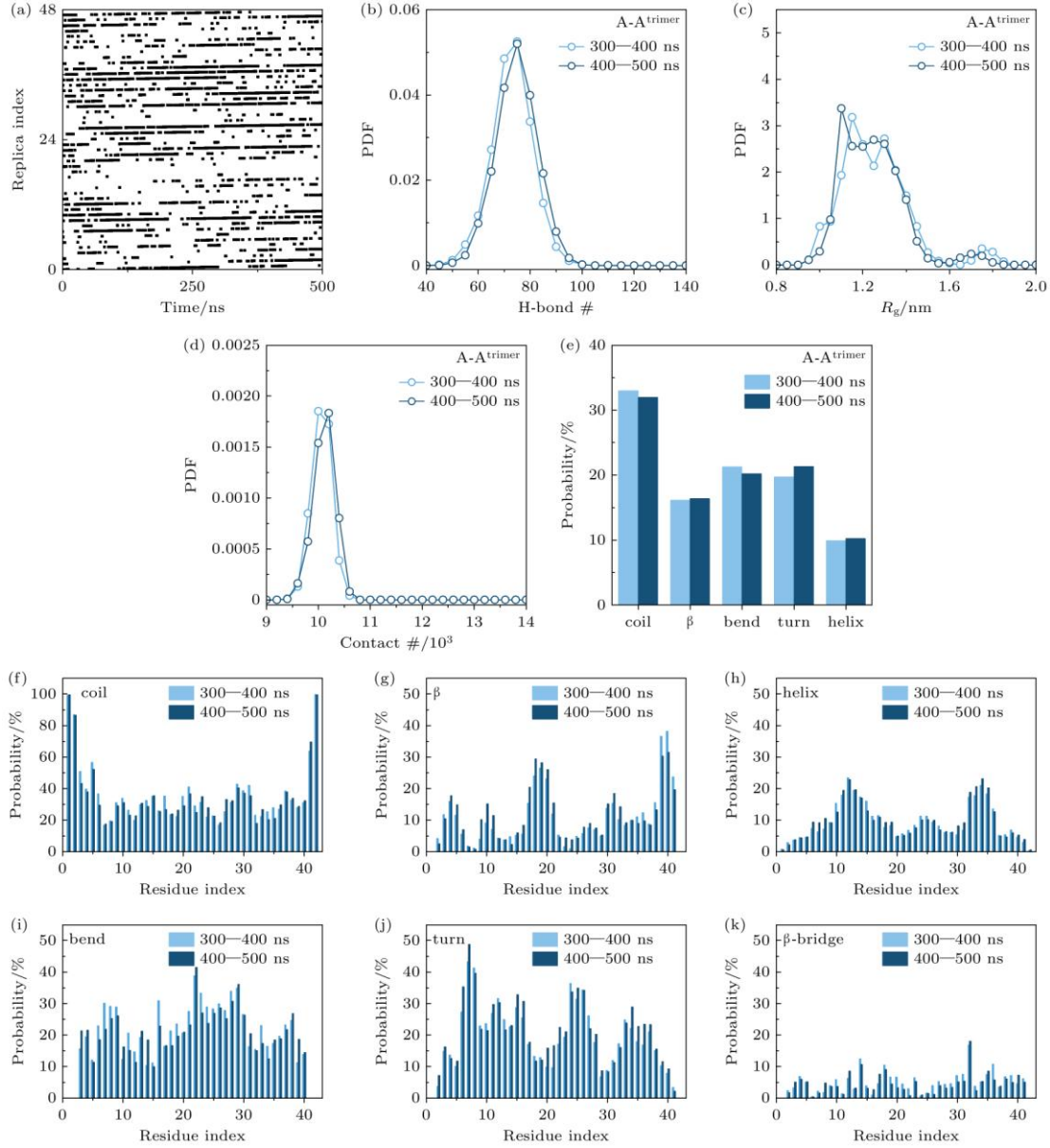


图 S4 A-A^{trimer} 体系收敛性检测 (a) 310 K 的副本编号随时间的演化; (b)–(d) 体系的氢键数、 R_g 和接触数的 PDF; (e) 每种二级结构的概率; (f)–(k) 不同二级结构在每个氨基酸上的平均概率。选用的时间间隔为 300–400 ns 和 400–500 ns

Fig. S4. Simulation convergence assessments for A-A^{trimer} system: (a) The time evolution of one representative temperature (310 K) in replica space; (b)–(d) PDF of H-bond number, R_g and contact number; (e) the average probability of each dominant secondary structures (including coil, β , bend, turn and helix); (f)–(k) the secondary structure propensity of each residue. The convergence is checked using the data generated within the time intervals of 300–400 ns and 400–500 ns.

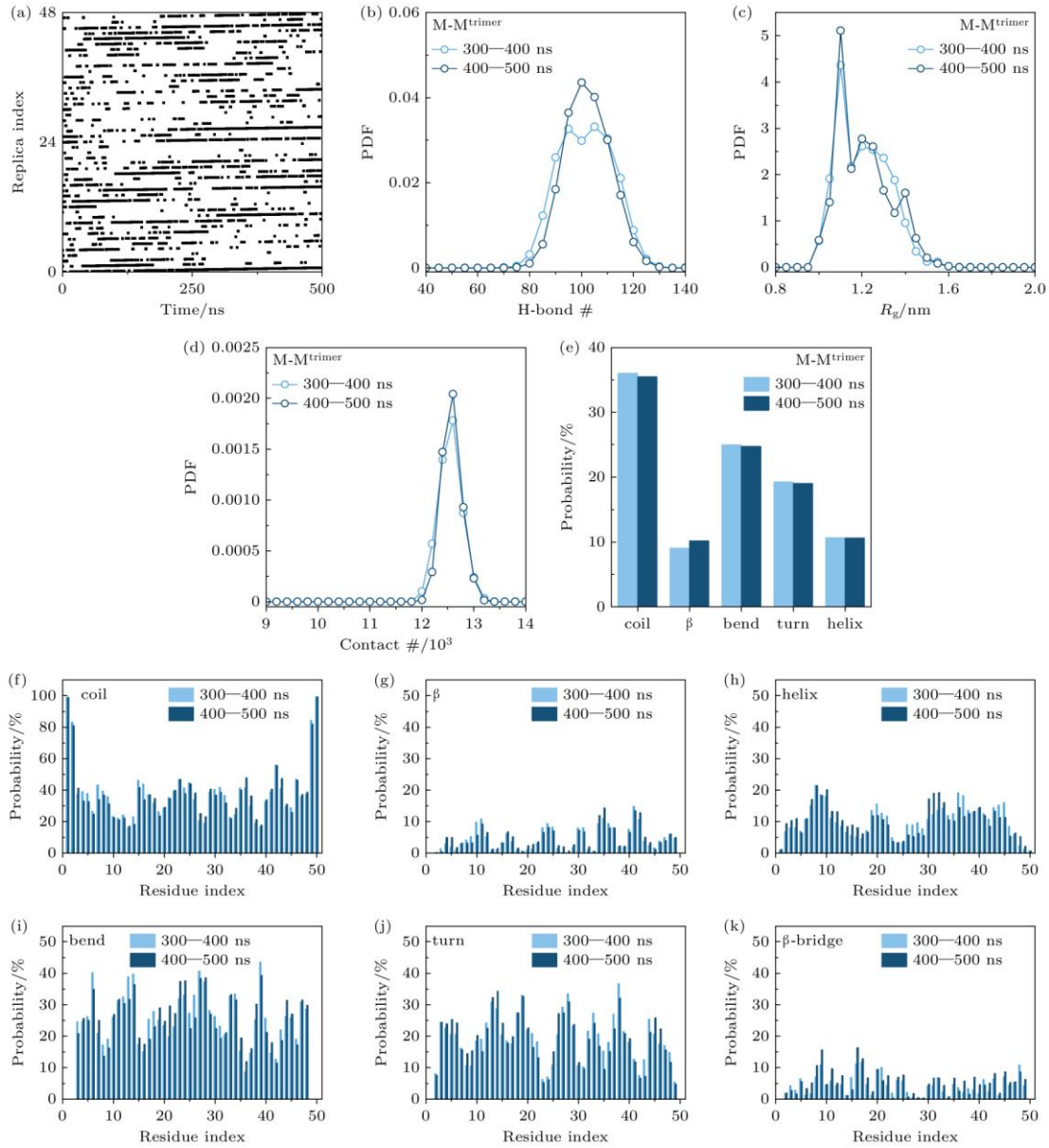


图 S5 M-M^{trimer} 体系收敛性检测 (a) 310 K 的副本编号随时间的演化; (b)–(d) 体系的氢键数、 R_g 和接触数的 PDF; (e) 每种二级结构的概率; (f)–(k) 不同二级结构在每个氨基酸上的平均概率。选用的时间间隔为 300–400 ns 和 400–500 ns

Fig. S5. Simulation convergence assessments for M-M^{trimer} system: (a) The time evolution of one representative temperature (310 K) in replica space; (b)–(d) PDF of H-bond number, R_g and contact number; (e) the average probability of each dominant secondary structures (including coil, β , bend, turn and helix); (f)–(k) the secondary structure propensity of each residue. The convergence is checked using the data generated within the time intervals of 300–400 ns and 400–500 ns.

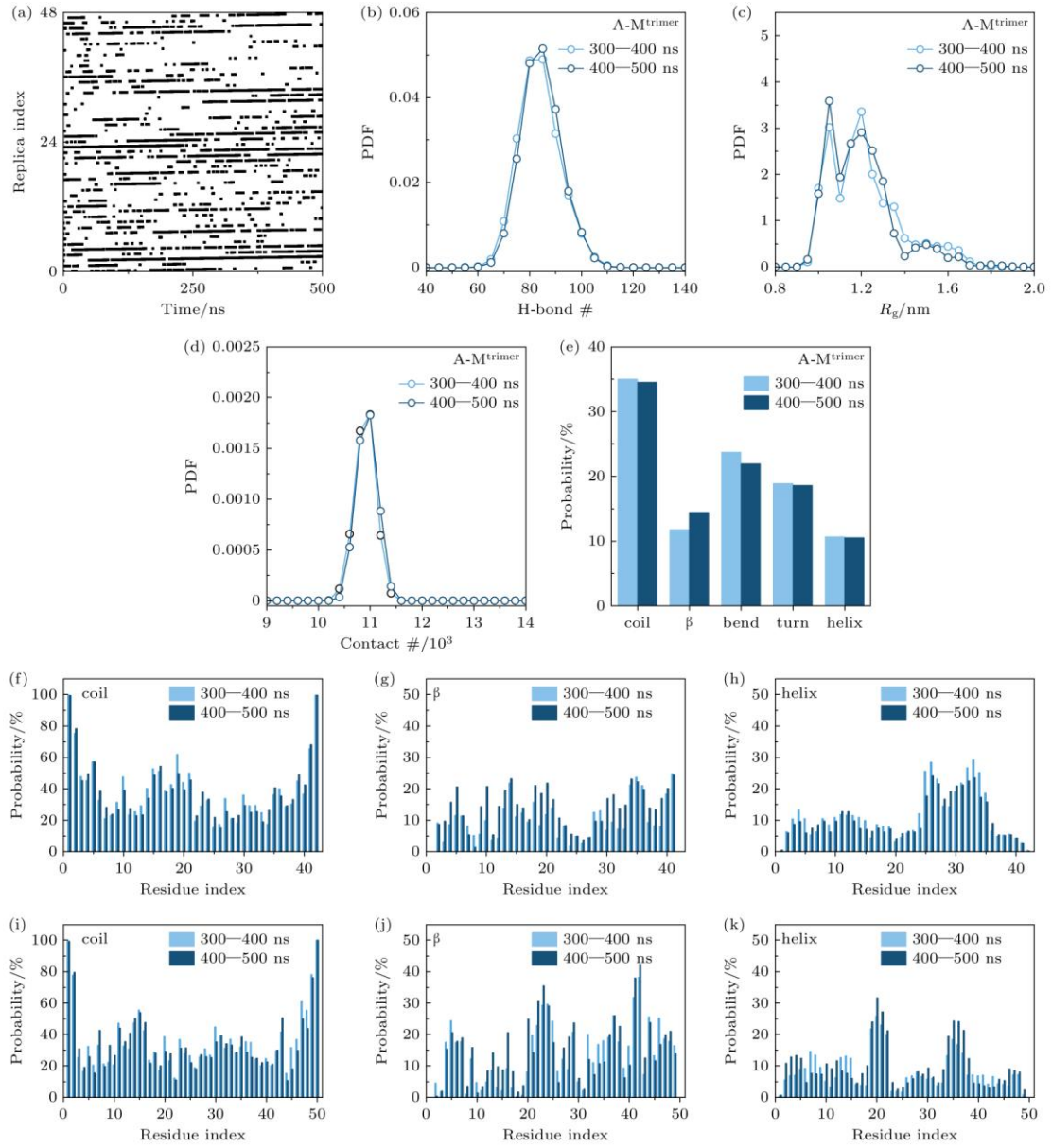


图 S6 A-M^{trimer} 体系收敛性检测 (a) 310 K 的副本编号随时间的演化; (b)–(d) 体系的氢键数、 R_g 和接触数的 PDF; (e) 每种二级结构的概率; (f)–(k) 不同二级结构在每个氨基酸上的平均概率。选用的时间间隔为 300–400 ns 和 400–500 ns

Fig. S6. Simulation convergence assessments for A-M^{trimer} system: (a) The time evolution of one representative temperature (310 K) in replica space; (b)–(d) PDF of H-bond number, R_g and contact number; (e) the average probability of each dominant secondary structures (including coil, β , bend, turn and helix); (f)–(k) the secondary structure propensity of each residue. The convergence is checked using the data generated within the time intervals of 300–400 ns and 400–500 ns.

4. 其他补充数据图

我们展示出了 $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$, Medin-Medin 和 $A\beta_{42}$ -Medin 结合的“热点”氨基酸之间相互作用细节的代表性结构快照(图 S7); 给出了 $A\beta_{42}$ 与 Medin 相互作用的区域(图 S8)以及三个三聚体体系中 $A\beta_{42}$ 、Medin 多肽链内的残基-残基接触数图(图 S9); 分析了中 $A\beta_{42}$ 、Medin 多肽中每个氨基酸形成 helix 结构的概率(图 S10)。

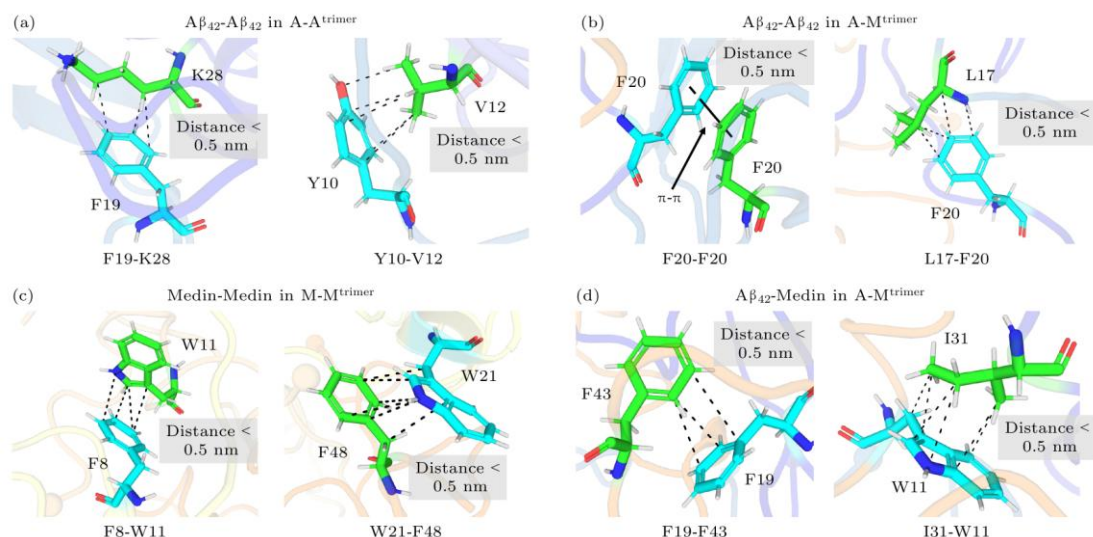


图 S7 $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$, Medin-Medin 和 $A\beta_{42}$ -Medin 结合的代表性“热点”残基之间相互作用的结构快照. $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$ 结合位点: (a) A-A^{trimer} 体系中的 F19-K28, Y10-V12 以及(b)A-M^{trimer} 体系中的 F20-F20, L17-F20. Medin-Medin 结合位点: (c) M-M^{trimer} 体系中的 F8-W11, W21-F48. $A\beta_{42}$ -Medin 结合位点: (d)A-M^{trimer} 体系中的 F19-F43, I31-W11.

Fig. S7. Representative snapshots illustrate the hot residue-residue interactions in peptide trimers. $A\beta_{42}$ - $A\beta_{42}$ binding sites: (a) F19-K28/Y10-V12 in A-A^{trimer} system and (b) F20-F20 and L17-F20 in A-M^{trimer} system. Medin-Medin binding sites: (c) F8-W11/W21-F48 in M-M^{trimer} system. $A\beta_{42}$ -Medin binding sites: (d) F19-F43/I31-W11 in A-M^{trimer} system.

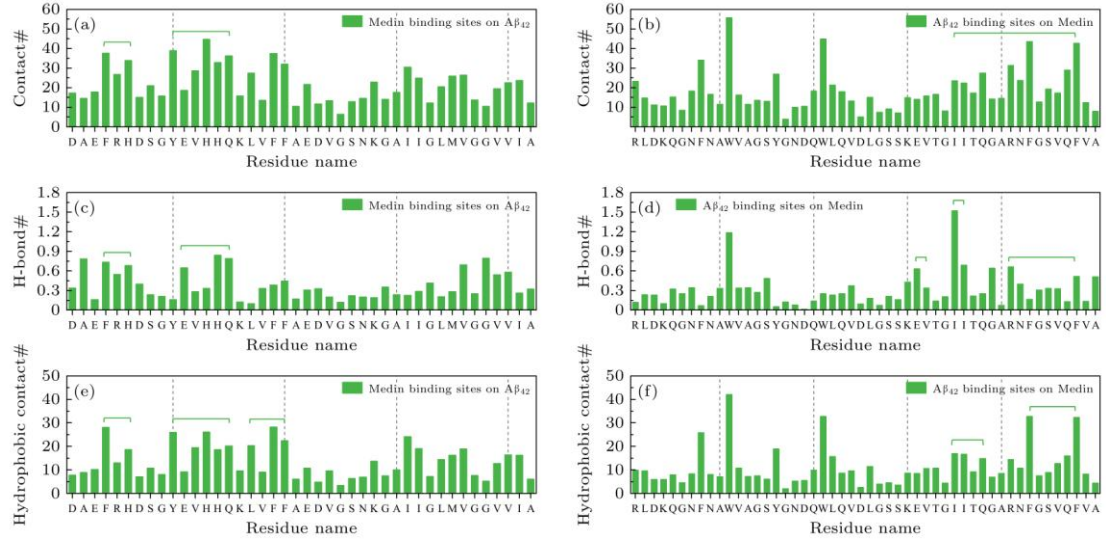


图 S8 Aβ₄₂ 与 Medin 相互作用区域的分析 (a), (c), (e) Medin 在 Aβ₄₂ 上的结合位点: Medin 与 Aβ₄₂ 中每一个残基之间的(a)总接触数、(c)氢键数与(e)疏水接触数. (b), (d), (f) Aβ₄₂ 在 Medin 上的结合位点: Aβ₄₂ 与 Medin 中每一个残基之间的(b)总接触数、(d)氢键数与(f)疏水接触数

Fig. S8. Analysis of interaction regions between Aβ₄₂ and Medin. (a), (c), (e) Medin binding sites on Aβ₄₂: (a) total contact number, (c) H-bond number and (e) hydrophobic contact number between Medin and each residue of Aβ₄₂. (b), (d), (f) Aβ₄₂ binding sites on Medin: (b) total contact number, (d) H-bond number and (f) hydrophobic contact number between Aβ₄₂ and each residue of Medin.

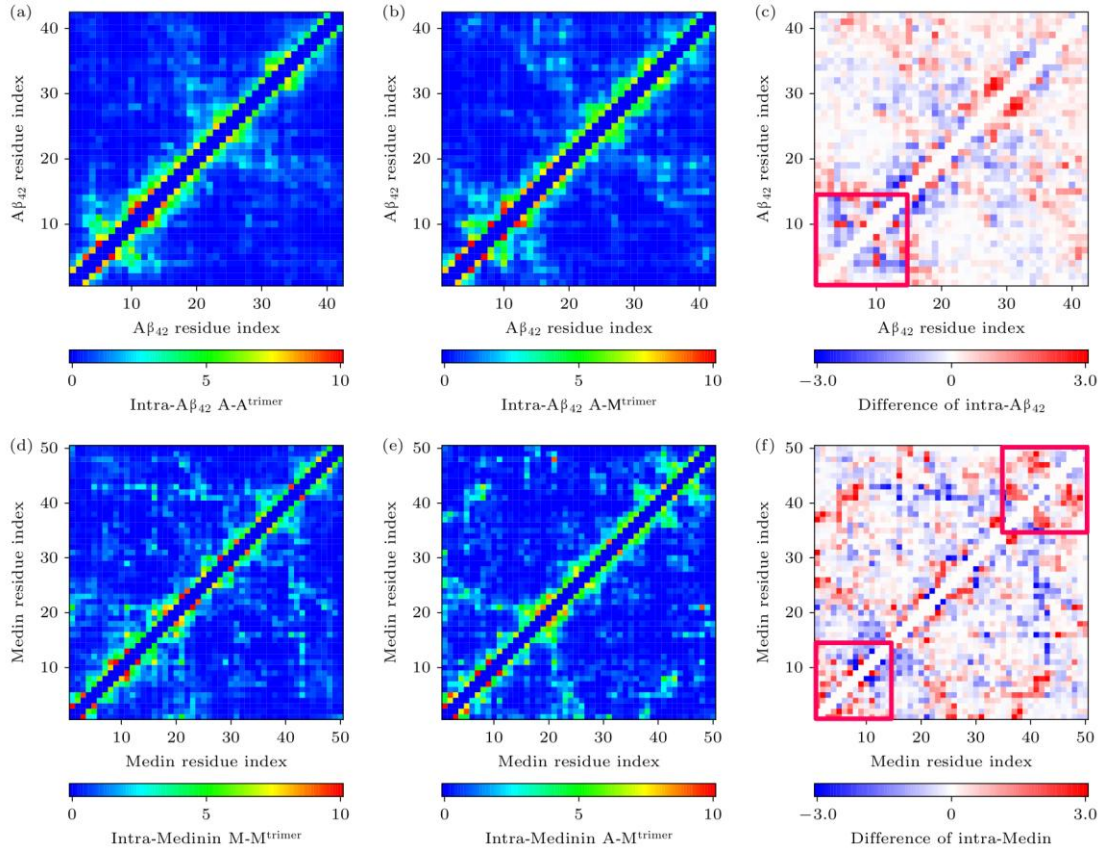


图 S9 $A\beta_{42}$ /Medin 同源三聚体与 $A\beta_{42}$ -Medin 异源三聚体体系中多肽的链内残基-残基接触数图 (a) $A-A^{\text{trimer}}$ 体系、(b) $A-M^{\text{trimer}}$ 体系中的 $A\beta_{42}$ 链内残基对接触数图及(c)二者的差值图；(d) $M-M^{\text{trimer}}$ 体系、(e) $A-M^{\text{trimer}}$ 体系中的 Medin 链内残基对接触数图及(f)二者的差值图

Fig. S9. Intramolecular residue-residue contact maps of $A\beta_{42}$ /Medin homotrimers and $A\beta_{42}$ -Medin heterotrimer. Intramolecular residue-residue contact maps of $A\beta_{42}$ peptides in (a) $A-A^{\text{trimer}}$ and (b) $A-M^{\text{trimer}}$ systems as well as (c) their difference. Intramolecular residue-residue contact maps of Medin peptides in (d) $A-A^{\text{trimer}}$ and (e) $A-M^{\text{trimer}}$ systems as well as (f) their difference.

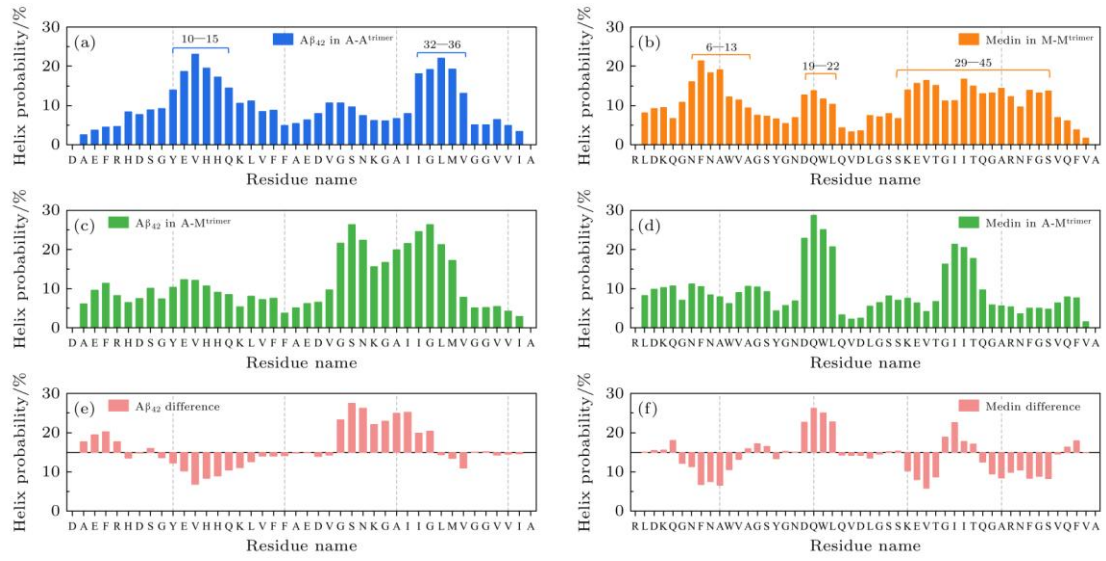


图 S10 (a), (c), (e) A-A^{trimer} 和 A-M^{trimer} 体系中 $A\beta_{42}$ 的每个氨基酸形成 helix 结构的概率及二者之间的差值; (b), (d), (f) M-M^{trimer} 和 A-M^{trimer} 体系中 Medin 的每个氨基酸形成 helix 结构的概率及二者之间的差值

Fig. S10. Residue-based helix probability distribution of $A\beta_{42}$ and Medin peptides respectively in (a), (b) homo-A-A^{trimer}/M-M^{trimer} and (c), (d) hetero-A-M^{trimer} systems as well as (e), (f) their differences.