

# 溶剂对 A $\beta$ 单体从淀粉样纤维表面解离的影响

和二斌,罗志荣

(玉林师范学院 物理与电信工程学院;广西高校复杂系统优化与大数据处理重点实验室,广西 玉林 537000)

**摘要:**通过采用分子动力学模拟的方法,研究了溶剂对 A $\beta$  单体从淀粉样纤维表面解离过程的影响.淀粉样纤维内的 A $\beta$  单体在结构上由一个柔性的环连接两个  $\beta$  股构成.在 450 K 的高温下,A $\beta$  单体的解离从 N 端  $\beta$ 1 股的破裂开始,而 C 端  $\beta$ 2 股在整个模拟过程中的结构基本保持稳定,研究结果表明解离过程主要归因于淀粉样纤维 C 端存在较强的疏水相互作用;尿素分子能够通过破坏骨架间的氢键相互作用从而加速纤维单体的构象变化;研究结果同时表明尿素分子能够增强带电残基间的静电作用从而延缓纤维单体的解离.研究结果有助于阐明溶剂在 A $\beta$  解离过程中的分子机制.

**关键词:**淀粉样纤维;解离;去折叠;动力学模拟

**中图分类号:**Q615

**文献标志码:**A

阿尔茨海默病是导致老年痴呆的主要原因,在缺乏有效治疗手段的情况下,患病数量随着人口老龄化迅速增加.淀粉样沉淀作为细胞外的一种纤维状沉淀,其主要成分是淀粉样蛋白(A $\beta$ ),最早在阿尔茨海默症病人的脑组织中被发现<sup>[1-4]</sup>.A $\beta$  来源于淀粉样前体蛋白的分解,能够形成从球状低聚体到淀粉样纤维等不同的结构形态,由于 A $\beta$  在阿尔茨海默病中的重要角色,成为目前研究的热点<sup>[5-10]</sup>.尽管阿尔茨海默病的致病机理目前尚不清楚,但是其主要症状表现在淀粉样蛋白在神经组织中的聚集和沉淀,因此淀粉样纤维和阿尔茨海默疾病间的关系被称之为淀粉样假设<sup>[11-13]</sup>.

目前,已经有越来越多的工作致力于淀粉样纤维致病机制的研究,Kayed R.课题组研究发现可溶的无定形的低聚体具有最强的神经细胞毒性<sup>[14]</sup>;Deshpande A.证实已成型的淀粉样纤维对同样可以造成健康神经细胞的死亡<sup>[15]</sup>;目前的研究表明,阿尔茨海默症病人的脑部由于淀粉样沉淀的形成导致氧化应激,造成神经细胞的进一步受损.因此,研究不同细胞环境下蛋白质的热力学稳定性具有重要的理论意义<sup>[16-26]</sup>.

分子动力学模拟已经被成功地用于研究蛋白质之间的相互作用并提供了相关现象的原子细节,成为研究蛋白质体系的理想工具<sup>[27,28]</sup>.尽管已经有分子动力学模拟相关的工作研究了淀粉样纤维的稳定性,但是淀粉样纤维的生长过程和稳定性可能和其局域的溶剂环境存在关系.尿素作为一种弱还原性的有机小分子,其溶液可以用于研究淀粉样纤维与还原环境的依赖关系,对于了解淀粉样纤维的致病机理有重要价值,然而目前研究淀粉样纤维稳定性和溶剂关系的研究依旧很少.因此,在本工作中,我们研究了在水和尿素溶液中纤维单体从纤维表面的解离过程,阐明尿素分子对淀粉样纤维稳定性的影响.

## 1 材料和方法

淀粉样纤维的初始结构来自于蛋白质数据库,PDB 代码为 2BEG,由 5 个完全一样的肽段并排构成,为了区分淀粉样纤维内的各肽段,依次将其标记为 F1-F5,每个肽段 N 端的 16 个残基缺失(图 1).为了便于讨论,所有氨基酸残基的序号以它们在完整结构中的序号进行标记.淀粉样纤维的核心区域,由残基 17-42 构成,主要负责淀粉样纤维的稳定.在淀粉样纤维的拓扑结构中,肽段的 N 端和 C 端存在一定的交错,导致 F5

收稿日期:2019-01-08;修回日期:2019-05-10.

基金项目:国家自然科学基金(51561031);玉林师范学院高层次人才科研启动项目(G2017005).

作者简介(通信作者):和二斌(1980-),男,河南焦作人,玉林师范学院讲师,博士,研究方向:生物物理、分子动力学,  
E-mail:herbin@live.cn.

肽段的 N 端部分的暴露到溶剂中<sup>[29]</sup>.所有的模拟使用 AMBER 11 软件和 FF03 力场<sup>[30-31]</sup>,每个肽段的 N 端和 C 端分别添加了乙酰基和氨基使其保持中性,淀粉样纤维分别被溶解在水溶液和尿素(8 M)溶液中,纤维到盒子边沿的最短距离为 1.2 nm.为了消除边界效应,使用了周期性边界条件.非键相互作用的截断距离为 0.9 nm,静电相互作用使用 PME 算法进行计算,和氢原子相连的共价键通过 SHAKE 算法进行约束<sup>[32-33]</sup>.在模拟中,F1~F4 使用一个力常数为  $418.6 \times 10^{23} \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  的简谐势进行约束,F5 可以自由移动.通过分析 F5 的构象变化及其与 F4 之间的相互作用来揭示尿素溶液对淀粉样纤维稳定性的影响.

分子动力学模拟的过程如下,首先将两个体系进行能量最小化以消除体系内的不良接触,随后我们给淀粉样纤维施加一个约束同时对体系进行缓慢的升温,当温度达到 300 K 的时候,将体系在 NPT 系综内运行 50 ns 的模拟保证系统密度收敛.实验数据表明最快解离过程的时间尺度为秒量级<sup>[34]</sup>,基于目前的计算能力,还很难进行如此长时间尺度的模拟,将模拟温度设置为 450 K 以获得一个合理的模拟时长,通过采用不同的初始构象在 NVT 系综内进行 10 个模拟,单个模拟的时长为 25 ns.为了验证结果的可靠性,在温度为 500 K 下进行了对比模拟,模拟过程中每 2 ps 进行一次采样用于后续的分析.

为了追踪纤维单体构象的变化,使用了 VMD 软件中的 STRIDE 程序计算蛋白质的二级结构<sup>[35]</sup>.在淀粉样纤维的天然结构中, $\beta$  股由两段构成,在这里我们分别称之为  $\beta 1$ (残基 18-26)和  $\beta 2$ (残基 31-42).对于每个采样的构象,分别计算了两个  $\beta$  股内存在的二级结构占天然结构的比例.

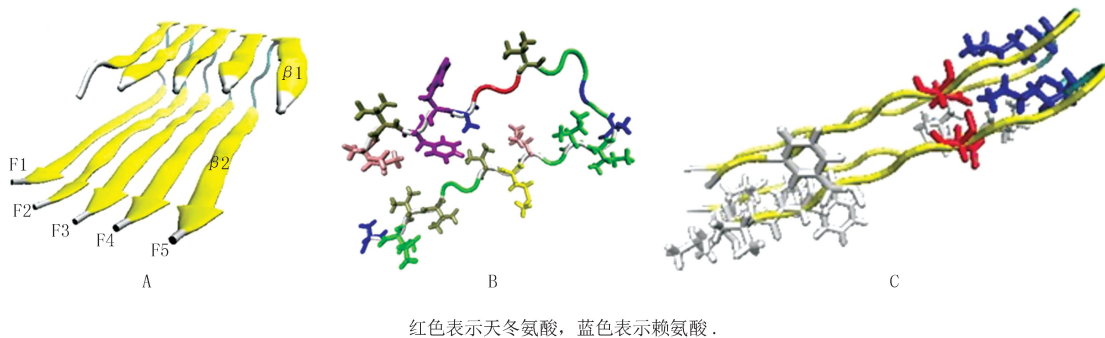


图 1 (A) 淀粉样纤维的固态核磁三维结构, N 端  $\beta 1$  股和 C 端  $\beta 2$  股交错排列, F5 肽在模拟中不受约束; (B) 单个肽段中疏水残基的分布, 疏水残基用 licorice 样式表示; (C) 淀粉样原纤维内部存在的盐桥

Fig. 1 (A) Solid-state NMR three-dimensional structure of amyloid fibers. N-terminal  $\beta 1$  strand and C-terminal  $\beta 2$  strand are staggered. F5 peptides are not constrained in the simulation. (B) Distribution of hydrophobic residues in a single peptide segment, which are represented in licorice. (C) Salt bridges in Amyloid Fibril.

## 2 模拟结果

### 2.1 模拟过程中构象的波动

首先将淀粉样纤维在 450 K 的温度下在尿素溶液和水溶液中进行模拟,淀粉样单体 F5 骨架原子位置的均方差随时间的演化过程如图 2(A)所示.在 450 K 温度下,位于水溶液中纤维单体 F5 均方差的变化总体上低于尿素溶液中单体均方差的变化,说明在尿素溶液中蛋白质的构象变化快于水溶液中蛋白质的构象变化,最后两种溶液中纤维单体结构的均方差都保持在 0.9 nm 左右.从模拟结果来看,两种溶液中的淀粉样纤维在模拟时间内都没有完全去折叠.作为比较,在 550 K 温度下进行了同样的模拟,结果如图 2(B)所示,纤维单体均方差的变化要高于温度为 450 K 时的变化,尿素溶液中纤维单体均方差同样高于水溶液中的纤维单体.在模拟的最后阶段,两个体系的均方差都可以到达 1.2 nm,纤维单体已经完全去折叠.该结果表明,尿素分子能够加速纤维单体的去折叠过程.

### 2.2 二级结构随时间的变化

为了揭示淀粉样纤维在不同溶剂中去折叠过程的细节,我们通过计算其保留的二级结构所占的百分比,分别追踪了两个  $\beta$  股的去折叠过程.在温度为 450 K 的模拟中,位于尿素溶液的  $\beta 1$  股在 3.7 ns 后完全消失,

水溶液中纤维单体的  $\beta 1$  股在 10 ns 左右完全消失,说明在模拟的初始阶段,蛋白质的构象变化主要集中在 N 端  $\beta 1$  股的变化, $\beta 2$  股在两种溶液中直到模拟结束仍然存在,只是水溶液中  $\beta 2$  股二级结构的比例降低到 80%,要大于尿素溶液中  $\beta 2$  股二级结构的比例(60%).在解离过程中去折叠速度和二级结构比例的区别最终源于溶剂的效应,我们将主要从两个方面解释两种溶液中造成不同解离过程的原因.

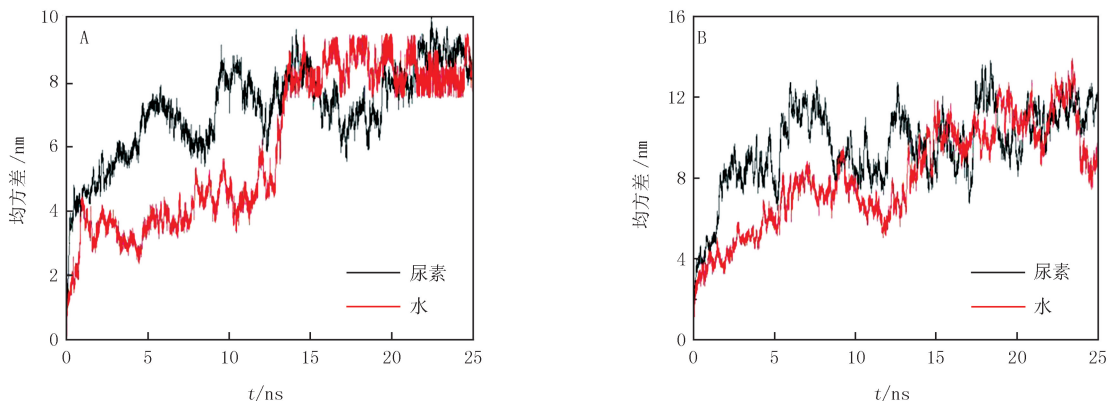


图 2 在温度为 450 K(A) 和 550 K(B) 的模拟中, 尿素和水溶液中 F5 肽段骨架原子均方差随时间的变化趋势. 每条曲线来自于一条模拟轨迹  
Fig.2 In the simulation of 450 K (A) and 550 K (B), the mean square deviation of F5 peptide backbone atoms in urea and aqueous solution changed with time. Each curve comes from a trajectory

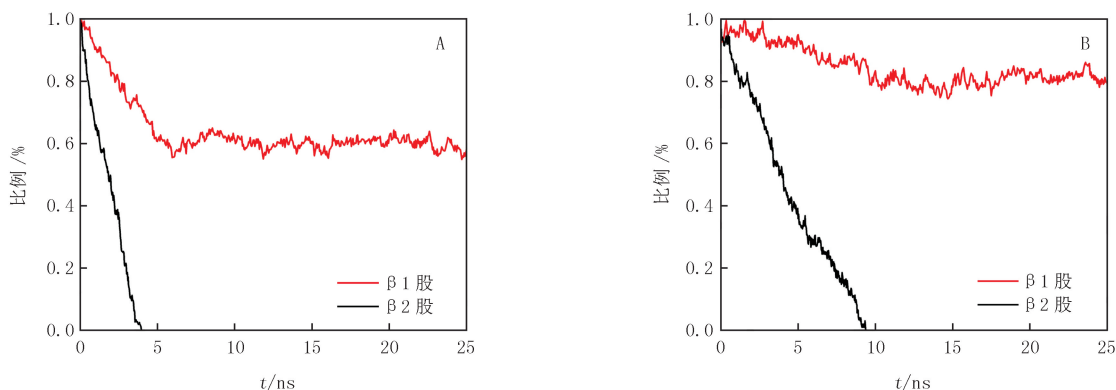


图 3 淀粉样原纤维在尿素 (A) 和水 (B) 溶液模拟过程中, 二级结构的含量随模拟时间的变化过程  
Fig.3 The content of secondary structure of amyloid fibrils in urea (A) and aqueous (B) solution during the simulation varies with the simulation time

## 3 讨 论

### 3.1 疏水作用和尿素分子在解离过程中的作用

蛋白质内部的疏水残基彼此靠近聚集到蛋白质分子内部以避开水的现象称为疏水相互作用,在保持蛋白质的结构稳定性方面起着重要的作用,在淀粉样纤维结构中同样扮演着重要作用.在淀粉样纤维单体中,位于 N 端的  $\beta 1$  具有 5 个疏水残基,C 端的  $\beta 2$  具有 9 个疏水残基.由于淀粉样纤维独特的交错结构,导致 F5 单体 N 端  $\beta 1$  部分的暴露到溶液中,同时 F5 的  $\beta 2$  能够和 F4 的  $\beta 2$  和  $\beta 1$  股形成疏水核心,F5 的  $\beta 2$  股能够和 F4 的  $\beta 2$  股形成的疏水作用强于 F5 的  $\beta 1$  股.

蛋白质内部的疏水接触决定了自身的去折叠路径,F5 的  $\beta 1$  股首先从纤维表面解离可归因于 F5 的  $\beta 1$  股和纤维表面具有较少的疏水接触(图 4A—B).在温度为 450 K 的模拟中,F5 的  $\beta 2$  股始终保持较高的稳定性.因此,淀粉样纤维的热稳定性主要来自于 C 端  $\beta 2$  股所拥有的疏水相互作用,这和实验观察相一致<sup>[36]</sup>.

淀粉样纤维在水溶液中的去折叠过程主要表现在较慢的去折叠速度.尿素能够通过和肽骨架形成氢键相互作用从而影响纤维单体的稳定性,从而破坏其二级结构.在尿素溶液和水溶液中骨架和溶剂所形成的氢

键数量分布(图 4C),由图中我们可以直观的看到,尿素溶液中的纤维单体和溶液所形成的氢键数量要大于水溶液中的氢键数.结果表明,尿素分子一旦和骨架形成氢键,由于尿素分子较大的体积从而阻止骨架间氢键的形成,导致股架间疏水核心的暴露,从而加速其解离过程.

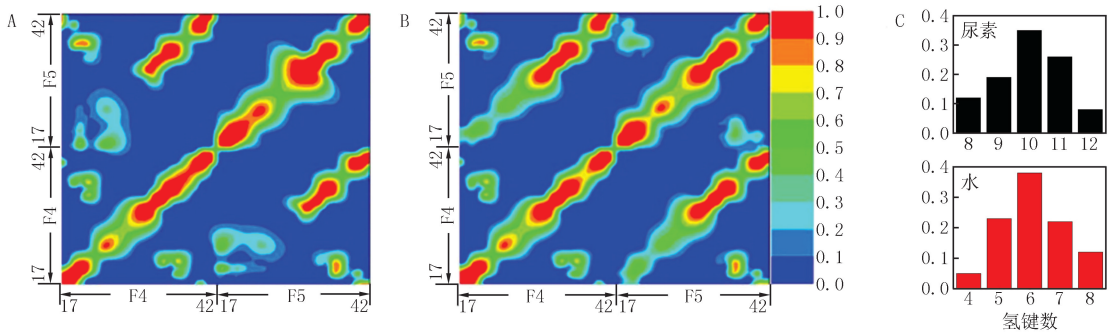


图4 淀粉样原纤维在尿素(A)和水(B)溶液的模拟过程中,F5和F4肽段间疏水残基形成疏水接触的概率分布;(C)肽骨架在两种溶液中和溶剂形成的氢键数量分布

Fig.4 The probability distribution of hydrophobic contacts between F5 and F4 peptides during the simulation of urea (A) and aqueous (B) solutions for amyloid fibrils. (C) Number distribution of hydrogen bonds formed between backbone and solvent in two solutions

### 3.2 解离过程中的静电相互作用

淀粉样纤维内的离子对 Asp23-Lys28 可以形成链内/链间盐桥,是主要的链内/链间相互作用,对淀粉样纤维的稳定性有一定的贡献.尿素分子能够改变溶剂的介电常数,从而改变带电残基间的静电相互作用,可能对纤维单体的解离过程产生影响.纤维单体 F5 的 Lys28 能够同时和 F5 的 Asp23 和 F4 的 Asp23 侧链形成两个盐桥,为了揭示这两个盐桥间的静电作用在去折叠过程中的作用,我们计算了 F5 纤维单体中 Lys28 和 F4、F5 的 Asp23 所形成盐桥的距离随时间的变化(图 5).在尿素溶液中,6 ns 后 Lys28 与 F5 肽的 Asp23 之间的盐桥首先发生破裂;在整个模拟过程中,与 F4 的 Asp23 盐桥始终保持稳定.与尿素溶液相比,水溶液中的盐桥也具有类似的过程,在最初的 12 ns,两个盐桥都保持稳定,随后,和 F5 肽 Asp23 的盐桥发生破裂;在 20 ns 时,和 F4 的 Asp23 盐桥和发生破裂,从时间上可以看到,盐桥的破裂发生在  $\beta$  股的去折叠之后.尿素溶液拥有较低的介电常数而有利于盐桥的形成,链内盐桥的首先破裂应该归因于尿素分子和骨架的作用,总体来讲尿素溶液中较强的静电相互作用延长了 Lys28 与 F4 肽段 Asp23 所形成的盐桥存在的时间,延缓了 F5 纤维单体的解离.

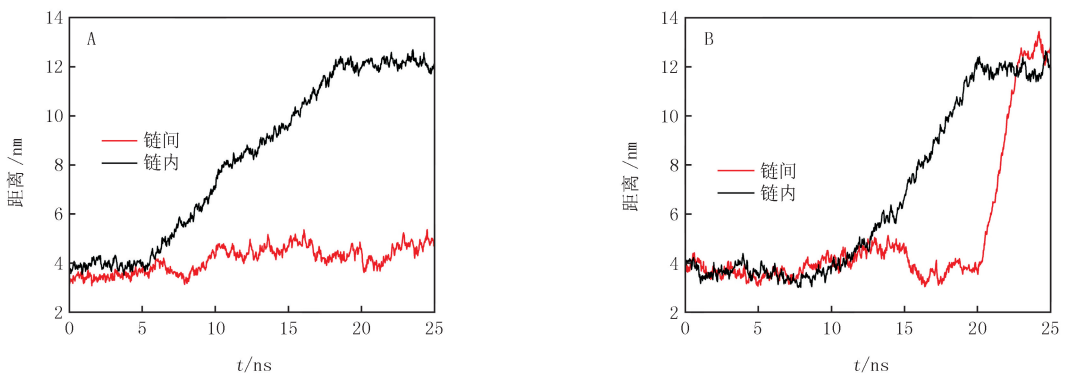


图5 在尿素(A)和(B)水溶液中,离子对的带电原子间距离随时间的变化趋势

Fig.5 The trend of the distance between charged atoms of ion pairs with time in urea (A) and (B) aqueous solution

通过对不同的溶剂中纤维单体的解离过程的研究发现,解离的分子机制部分源于 C 端  $\beta 1$  相对于 N 端  $\beta 2$  的交错结构,F5 的 N 端  $\beta 1$  更多的暴露到溶剂中去,C 端  $\beta 2$  能够和 F4 的  $\beta 1$  以及 F4 的  $\beta 2$  股形成较强的疏水核心,这种独特的结构决定了淀粉纤维单体的稳定性,即 N 端  $\beta 1$  首先发生破裂,而 C 端  $\beta 2$  由于存在较强的疏水相互作用具有较强的稳定性;淀粉样纤维单体在不同的溶剂中其二级结构的变化速度具有很大的



区别,在一定程度上归功于尿素分子能够和纤维骨架形成氢键相互作用,从而阻止了骨架间氢键的形成,最终导致纤维单体构象的快速改变.此外,在尿素溶液中,淀粉样纤维单体表现出较慢的解离速度,归因于尿素分子具有较低的介电常数从而更有利于盐桥的形成,使得F5和纤维表面存在更强的静电作用.这些发现和目前的实验工作相符<sup>[37]</sup>,我们基于淀粉样纤维独特的结构特征,在分子水平为淀粉样单体在尿素溶液和水溶液中的解离过程提出了一个合理解释.

## 4 总 结

通过分子动力学模拟,我们研究了在尿素溶液和水中温度诱导的淀粉样纤维单体从纤维表面解离的过程.在温度为450 K时,纤维单体的C端相对于N端更加稳定,主要归因于C端存在较强的疏水相互作用;尿素溶液能够加速纤维单体的构象变化主要源于尿素分子能够和纤维骨架形成氢键从而破坏纤维单体间的氢键相互作用.在研究中发现,纤维内部的静电相互作用在由于尿素分子的存在而得到加强,从而可以改变纤维单体的解离时间.研究主要集中在淀粉样纤维表面单体的研究,虽然蛋白质的折叠和去折叠过程遵从不同的动力学,但是在纤维单体解离研究中得到的结论,如疏水作用对稳定性的影响,尿素分子对二级结构构象变化及纤维内部静电作用的影响,对于深入了解蛋白质纤维的生长过程和毒性研究同样具有重要意义.

## 参 考 文 献

- [1] Chiti F, Dobson C M. Protein Misfolding, Functional Amyloid, and Human Disease[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2006, 75(1): 333-366.
- [2] Toyama B H, Weissman J S. Amyloid Structure: Conformational Diversity and Consequences[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2011, 80(1): 557-585.
- [3] Hardy J, Higgins G A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. *Science*, 1992, 256(5054): 184-185.
- [4] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease[J]. *Redox Biology*, 2018, 14: 450-464.
- [5] Garvey M, Baumann M, Wulff M, et al. Molecular architecture of A $\beta$  fibrils grown in cerebrospinal fluid solution and in a cell culture model of A $\beta$  plaque formation[J]. *Amyloid*, 2016, 23(2): 76-85.
- [6] Walti M A, Ravotti F, Arai H, et al. Atomic-resolution structure of a disease-relevant A $\beta$ (1 - 42) amyloid fibril[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(34).
- [7] Minter M R, Taylor J M, Crack P J, et al. The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 136(3): 457-474.
- [8] Olsen M, Aguilar X, Sehlin D, et al. Astroglial Responses to Amyloid-Beta Progression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *Molecular Imaging & Biology*, 2018, 20(5054): 1-10.
- [9] Birol M, Kumar S, Rhoades E, et al. Conformational switching within dynamic oligomers underpins toxic gain-of-function by diabetes-associated amyloid[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 1312.
- [10] 阙海峰, 肖凤霞, 李宇邦, 陈家兰, 宋小欣, 刘飞, 叶凤英. 生巴戟天与盐巴戟天改善三氯化铝诱导的老年痴呆小鼠学习记忆能力的研究[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2019, 47(01): 93-98.
- [11] Hardy J, Higgins G A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. *Science*, 1992, 256(5054): 184-185.
- [12] Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 25.
- [13] Cline E N, Bicca M A, Viola K L, et al. The Amyloid- $\beta$  Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2018, 64(s1): 567-610.
- [14] Kaye R, Head E, Thompson J L, et al. Common Structure of Soluble Amyloid Oligomers Implies Common Mechanism of Pathogenesis[J]. *Science*, 2003, 300(5618): 486-489.
- [15] Deshpande A, Mina E, Glabe C G, et al. Different conformations of amyloid beta induce neurotoxicity by distinct mechanisms in human cortical neurons[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(22): 6011-6018.
- [16] Arce F T, Jang H, Landon P B, et al. Polymorphism of amyloid  $\beta$  peptide in different environments: implications for membrane insertion and pore formation[J]. *Soft Matter*, 2011, 7(11): 5267-5273.
- [17] Butterfield S M, Lashuel H A. Amyloidogenic protein-membrane interactions: mechanistic insight from model systems[J]. *Angew Chem Int Edit*, 2010, 49(33): 5628-5654.
- [18] Kaye R, Head E, Thompson J L, et al. Common Structure of Soluble Amyloid Oligomers Implies Common Mechanism of Pathogenesis[J]. *Science*, 2003, 300(5618): 486-489.

- [19] Lesne S, Koh M T, Kotilinek L, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory[J]. *Nature*, 2006, 440(7082): 352-357.
- [20] Du H, Guo L, Yan S S, et al. Synaptic mitochondrial pathology in Alzheimer's disease[J]. *Antioxid Redox Sign*, 2012, 16(12): 1467-1475.
- [21] Mao Y L, Shang Z, Imai Y, et al. Surface-induced phase separation of a sphingomyelin/cholesterol/ganglioside GM1-planar bilayer on mica surfaces and microdomain molecular conformation that accelerates A $\beta$  oligomerization[J]. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, 1798(6): 1090-1099.
- [22] Stefani M. Protein Aggregation Diseases: Toxicity of Soluble Prefibrillar Aggregates and Their Clinical Significance[J]. *Methods of Molecular Biology*, 2010, 648: 25-41.
- [23] Holtzman D M, Morris J C, Goate A, et al. Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century[J]. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(77): 77.
- [24] Wang S S, Good T A, Rymer D L, et al. The influence of phospholipid membranes on bovine calcitonin peptide's secondary structure and induced neurotoxic effects[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2005, 37(8): 1656-1669.
- [25] Uversky V N, Fink A L. Conformational constraints for amyloid fibrillation; the importance of being unfolded[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2004, 1698(2): 131-153.
- [26] Huraskin D, Horn A H C. Alkali ion influence on structure and stability of fibrillar amyloid- $\beta$  oligomers[J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2019, 25(2): 37.
- [27] Li W F, Wang W, Takada S. Energy landscape views for interplays among folding, binding, and allostery of calmodulin domains[J]. *Proceeding of the national Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(29): 10550-10555.
- [28] 王公轲, 陈玉蕊, 苟亚平, 等. 大黄酚与牛血清蛋白相互作用的光谱和分子模拟研究[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2013, 41(3): 79-82.
- [29] Petkova A T, Yau W M, Tycko R. Experimental constraints on quaternary structure in Alzheimer's beta-amyloid fibrils[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(2): 498-512.
- [30] Duan Y, Wu C, Chowdhury S, et al. A point-charge force field for molecular mechanics simulations of proteins based on condensed-phase quantum mechanical calculations[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2003, 24(16): 1999-2012.
- [31] Lee M C, Duan Y. Distinguish protein decoys by Using a scoring function based on a new AMBER force field, short molecular dynamics simulations, and the generalized born solvent model[J]. *Proteins-structure Function & Bioinformatics*, 2010, 55(3): 620-634.
- [32] Darden T, York D M, Pedersen L G, et al. Particle mesh Ewald: An  $N \cdot \log(N)$  method for Ewald sums in large systems[J]. *Journal of Chemical Physics*, 1993, 98(12): 10089-10092.
- [33] Ryckaert J, Ciccotti G, Berendsen H J, et al. Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of n-alkanes[J]. *Journal of Computational Physics*, 1977, 23(3): 327-341.
- [34] Cannon M J, Williams A, Wetzel R, et al. Kinetic analysis of beta-amyloid fibril elongation[J]. *Analytical Biochemistry*, 2004, 328(1): 67-75.
- [35] Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: visual molecular dynamics[J]. *Journal of Molecular Graphics*, 1996, 14(1): 33-38.
- [36] Fawzi N L, Okabe Y, Yap E H, et al. Determining the Critical Nucleus and Mechanism of Fibril Elongation of the Alzheimer's A $\beta_{1-40}$  Peptide[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2007, 365(2): 535-550.
- [37] Yan Y, Wang C. A $\beta_{42}$  is more rigid than A $\beta_{40}$  at the C terminus; implications for A $\beta$  aggregation and toxicity[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2006, 364(5): 853-862.

## Effects of solvents on dissociation of A $\beta$ monomer from amyloid fibril

He Erbin, Luo Zhirong

(College of physics and telecommunications engineering, Guangxi Universities Key Lab of Complex System Optimization and Big Data Processing, Yunlin Normal University, Yulin 537000, China)

**Abstract:** Using all-atom molecular dynamics simulation, we studied the effects of solvents on dissociation of A $\beta$  monomer from the amyloid fibril. The A $\beta$  monomer in fibril mainly is composed of two  $\beta$ -strands, and a long flexible loop connects the two  $\beta$ -strands. At high temperature, dissociation started with the  $\beta$ 1-strand of N-terminal, the conformation of C-terminal remains stability throughout simulation at 450 K. The results indicate that process of dissociation should partly be attributed to the N-terminal hydrophobic interaction of A $\beta$ ; the aqueous urea can accelerate the process of dissociation and unfolding of edge peptide by breaking backbone-backbone hydrogen bonds interaction. The results also show that the electrostatic interaction in amyloid fibril has little effect on the dissociation process of temperature-induced fibril monomer. We believe that the results will help decipher the molecular mechanism(s) of solvent effects on A $\beta$ .

**Keywords:** Amyloid fibril; dissociation; unfolding; dynamics simulation

[责任编辑 王凤产 杨浦]