

纳米狭缝中 A $\beta$  蛋白构象变化的间距作用\*王磊<sup>2)</sup> 王艳红<sup>1,3)</sup> 武京治<sup>1,3)\*\*</sup> 李孟委<sup>3)</sup><sup>(1)</sup> 中北大学信息与通信工程学院, 太原 030051; <sup>(2)</sup> 中北大学化学与化工学院, 太原 030051;<sup>(3)</sup> 中北大学前沿交叉科学技术研究院, 太原 030051)

**摘要** 目的 金属表面对蛋白质分子具有吸附作用, 然而在纳米尺度内, 蛋白质分子构象受到狭缝的间距作用尚未明确。本文通过在分子动力学模拟中建立不同间距的金原子层, 研究纳米级金属狭缝中蛋白质分子构象变化。方法 使用 GOIP-CHARMM 力场在 Au (111) 金原子界面间对 A $\beta$ 1-42 蛋白单体进行分子动力学仿真, 研究无狭缝的水溶液环境下和由 5.0、5.5 以及 8.5 nm 狭缝结构与 A $\beta$  蛋白相互作用及蛋白质构象变化。结果 当金狭缝结构间距从 5.0 nm 增加到 8.5 nm, A $\beta$  蛋白分子与两侧金层相互作用可由单表面吸附、双表面吸附过渡到无吸附。结论 A $\beta$  蛋白分子在金狭缝结构与表面发生相互作用, 随狭缝间距和蛋白质分子距界面距离的变化, 蛋白质分子的状态可能表现为单表面吸附、双表面吸附和无吸附 3 种状态。

**关键词** 淀粉样蛋白, 分子动力学, 分子构象

中图分类号 Q518.4, Q615

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0365

蛋白质是参与每一个生理相关的生物化学或生物物理过程的重要生物分子。实现蛋白质天然构象排列的内源性折叠途径与其生物活性密切相关, 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 中,  $\beta$  淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 在大脑中的积累是诱发神经元变性的主要早期事件, 其特征是大脑中存在细胞外神经炎斑块和细胞内神经原纤维缠结, 老年斑是最显著的病理特征之一<sup>[1-5]</sup>。老年斑是由 A $\beta$  蛋白组成, 这种蛋白质是通过  $\beta$  分泌酶和  $\gamma$  分泌酶切割淀粉样前体糖蛋白 (APP) 而产生许多氨基酸数量在 39-43 之间变化的同种异体, 其中 A $\beta$ 1-40 是最丰富的, A $\beta$ 1-42 是最有毒和最容易聚集的<sup>[6-9]</sup>。作为一种天然无序蛋白质, A $\beta$  蛋白构象处于无序和部分折叠状态之间的动态平衡, A $\beta$  蛋白构象主要取决于环境。在膜环境中, A $\beta$  蛋白倾向于形成  $\alpha$  螺旋构象, 而在水溶液中, A $\beta$  蛋白构象成分主要有无规则卷曲和少量  $\alpha$  螺旋或  $\beta$  折叠<sup>[10-11]</sup>。

计算生物物理学在原子水平上研究生物分子的结构和相互作用, 计算模拟提供了对蛋白质行为的原子水平的描述, 成为了揭示分子生物学内在机制

的有力手段之一<sup>[12-15]</sup>。分子动力学模拟可以在原子尺度上探索蛋白质的结构变化, 是对蛋白质结构动力学研究的一种手段。本文基于分子动力学仿真计算, 模拟计算了 A $\beta$  蛋白在水溶液环境条件下, 不同间距的纳米金属狭缝结构中的蛋白质金属吸附状况, 分析不同狭缝条件下蛋白质构象动力学特性。本文的结果可为研究微纳结构中蛋白质分子的动力学特性、生物传感器设计以及疾病诊断等提供参考。

## 1 分子动力学计算方法与结构模型

### 1.1 分子动力学模拟

所用分子动力学 (molecular dynamics, MD) 模拟均采用 GROMACS 5.0 软件进行, 计算资源选择北京超级云计算中心, 使用内存 256 G、CPU 64 核并行计算, 在模拟中水分子采用 SPC 模型, 蛋白质 A $\beta$ 1-42 的晶体结构从蛋白质结构数据库

\* 国防科技创新特区 (02-ZT-008) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 13935152056, E-mail: Jingzhi.wu@outlook.com

收稿日期: 2022-08-05, 接受日期: 2022-09-22

(PDB ID: 5OQV) 获得<sup>[16]</sup>。如图1所示, 该蛋白质由42个氨基酸组成, 在图中用氨基酸英文缩写进行标注。本研究选取了该晶体结构中的单个A $\beta$ 蛋白单体作为初始模拟结构, 采用Au(111)作为金原子层, 使用GoIP-CHARMM力场研究金属界面的蛋白质吸附以及蛋白质构象转变, 该力场使用实验和第一性原理数据进行参数化, 可以和生物有机力场CHARMM相兼容, 该力场包含金原子的动态极化、化学吸附以及sp<sup>2</sup>杂化碳原子与金原子之间的相互作用力<sup>[17-20]</sup>。在水溶液环境模拟中, 首先将A $\beta$ 1-42蛋白置于一个边长为7.5 nm的立方体盒子中心, 并使蛋白质的每个原子与盒子边界之间的距离均大于1.0 nm。向盒子中填充水分子。在狭缝结构溶液模拟中, 首先将A $\beta$ 蛋白置于7.5 nm $\times$ 7.5 nm $\times$  $n$ 的长方体盒子中心(其中 $n$ 在不同的模拟中为变量), 并在盒子 $z$ 轴两侧分别插入两层金原子层以形成狭缝结构, 向盒子中填充水分子, 并用3个钠离子替代水分子以中和体系电荷。采用CHARMM力场处理原子间的相互作用, 使用蛙跳算法求解粒子的运动方程, 模拟过程中采用周期性边界条件, 模拟系综为恒温恒压系综, 使用Nose-Hoover热浴控制系统温度保持在300 K, 温度弛豫时间为0.2 ps, 使用Parrine-Rahman压力耦合器控制系统压强在100 kPa, 使用Particle-Mesh-Ewald方法处理静电相互作用, 静电和范德瓦尔斯力的截断半径为1 nm, MD模拟时长为30 ns, 时间步长为2 fs。其中最后1 ns的轨迹数据用于分析蛋白质构象和动力学特性。

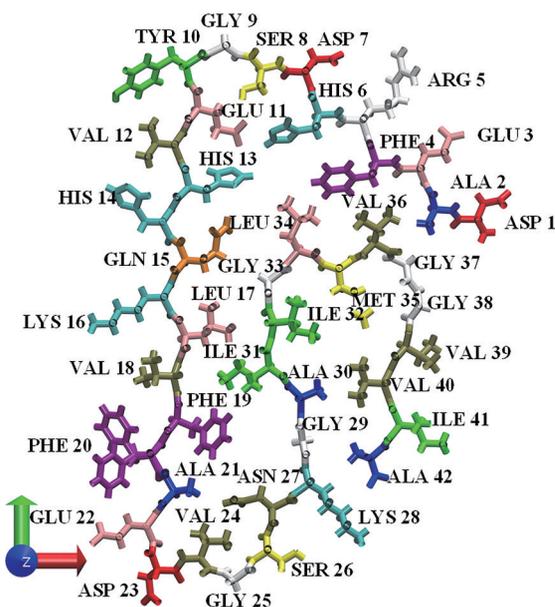


Fig. 1 Amino acid composition of A $\beta$  protein

## 1.2 均方根偏差 (RMSD)

均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD) 是表征蛋白质构象变化的重要工具, RMSD是通过计算蛋白质结构相对于对照组的偏差的算术值得到:

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |r_{\text{final}}(i) - r_{\text{initial}}(i)|^2} \quad (1)$$

式中 $N$ 为原子数,  $r_{\text{final}}(i)$ 和 $r_{\text{initial}}(i)$ 分别是原子 $i$ 的最终坐标和初始坐标。

## 1.3 均方根波动 (RMSF)

均方根波动 (root mean square fluctuation, RMSF) 为原子位置变化对于时间的平均, 可以表征蛋白质氨基酸在整个模拟过程中的柔性和运动剧烈程度。

$$RMSF = \sqrt{\frac{\sum (R_t - R_{\text{ref}})^2}{T}} \quad (2)$$

## 1.4 回旋半径 ( $R_g$ )

回旋半径 (radius of gyration,  $R_g$ ) 反映了原子根据质心的分布, 可以用来衡量蛋白质分子链的形状和整体大小的变化,  $R_g$ 的计算公式如下:

$$R_g = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |r(i) - r_{\text{center}}|^2} \quad (3)$$

其中 $N$ 为蛋白质原子数,  $r(i)$ 和 $r_{\text{center}}$ 分别为原子 $i$ 和质心的坐标。

## 1.5 溶剂可及表面积 (SASA)

蛋白质的功能性质在很大程度上取决于其表面特性, 二级结构对蛋白质的表面性质起着重要的功能, 因此二级结构的改变会引起蛋白质表面性质的改变, 进而导致蛋白质功能的改变。溶剂可及表面积 (solvent accessible surface area, SASA) 可定义为溶剂和其他分子相互作用的表面积。溶剂可及表面积可以表征蛋白质结构变化对溶剂接触面积的影响。溶剂可及表面积计算公式如下:

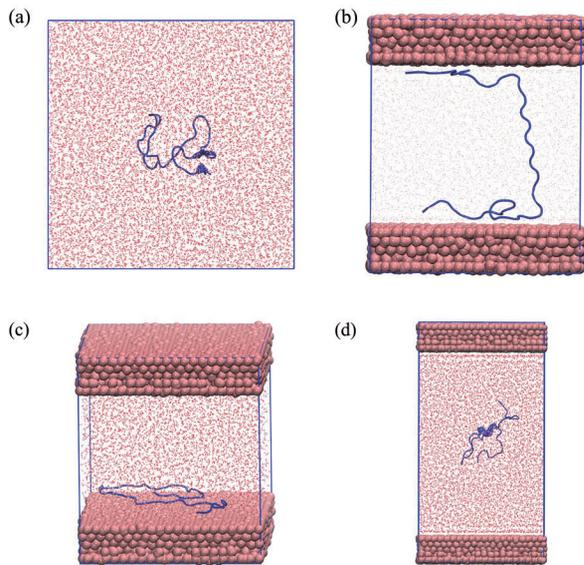
$$SASA = A = \sum \left( R / \sqrt{R^2 - Z_i^2} \right) \times D \times L_i \quad (4)$$

$Z_i$ 是界面 $i$ 到中心的垂直距离,  $L_i$ 是圆弧到界面 $i$ 的距离。

## 2 结果与讨论

### 2.1 构象分析

图2所示为A $\beta$ 1-42经MD模拟30 ns后最终时刻分子的结构。由图2b可见, 在5.0 nm狭缝宽度下, 蛋白质分子链两端分别被两侧金原子层吸附。在5.5 nm狭缝宽度下, 蛋白质分子全链被一侧金原



**Fig. 2 Protein molecular conformation in nanoslits with different distances**

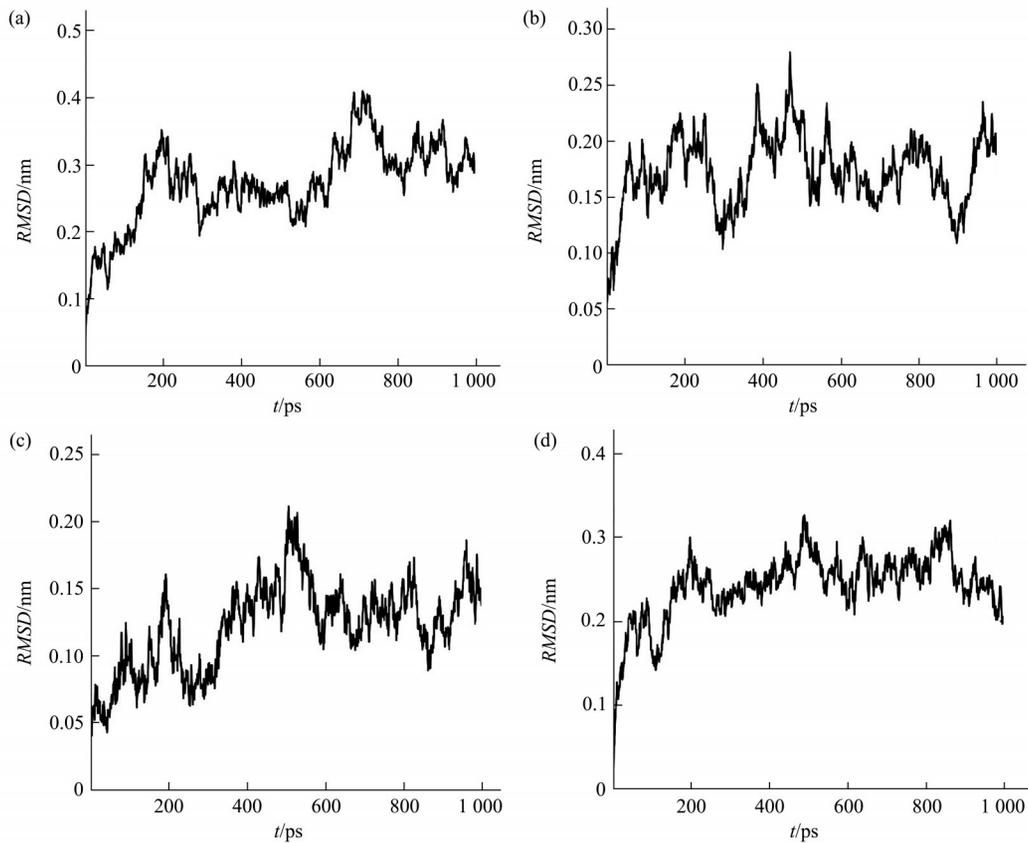
(a) Water, (b) 5.0 nm nano-slit, (c) 5.5 nm nano-slit, (d) 8.5 nm nano-slit.

子层完全吸附（图2c）。与水溶液环境相比（图2a），在5.0 nm和5.5 nm狭缝内，蛋白质构象发生

显著变化。在进一步扩展狭缝宽度后，蛋白质分子构象逐渐向水溶液状态中自由活动过渡。图2d所示为在8.5 nm狭缝宽度下，蛋白质分子构象与水溶液环境下相似，蛋白质分子与金属层相互作用较小。

### 2.2 均方根偏差分析

Aβ1-42在水溶液环境与不同狭缝宽度下均方根偏差的时间演化如图3所示，结果表明，在30 ns的模拟过程中，Aβ蛋白达到了平衡状态，与在溶液环境相比（ $RMSD=3$  nm），在宽度为5.0、5.5、8.5 nm的狭缝内时， $RMSD$ 值分别减小到0.2、0.15、0.25 nm。由于金原子层对蛋白质分子的强相互作用，在5.0 nm与5.5 nm狭缝内，蛋白质分子分别被吸附在金属一侧和两侧，导致蛋白质构象迅速稳定下来。而在8.5 nm狭缝时，金属层距离蛋白质分子较远，两者之间相互作用显著减弱，使该状态下蛋白质分子与水溶液环境下蛋白质分子比较相似。



**Fig. 3 RMSD of protein molecules in 4 systems**

(a) Water, (b) 5.0 nm nano-slit, (c) 5.5 nm nano-slit, (d) 8.5 nm nano-slit.

### 2.3 均方根波动分析

RMSF是相比于平均构象, 蛋白质中每一个氨基酸残基的相对位置变化, 对蛋白质结构中残基的均方根波动分析表明了MD模拟过程中残基的 $\alpha$ -C原子的波动性和灵活性, 蛋白质残基的波动情况在一定程度上反映了蛋白质在不同条件下的变性程度。由图4可知, 水溶液环境与8.5 nm狭缝条件下, 蛋白质构象RMSF值波动程度相似, 说明在8.5 nm金属狭缝条件下蛋白质构象受金属层影响较小, 水分子对蛋白质构象的影响是主要成分。而在5.0 nm狭缝条件下, 蛋白质链两端RMSF值波动程

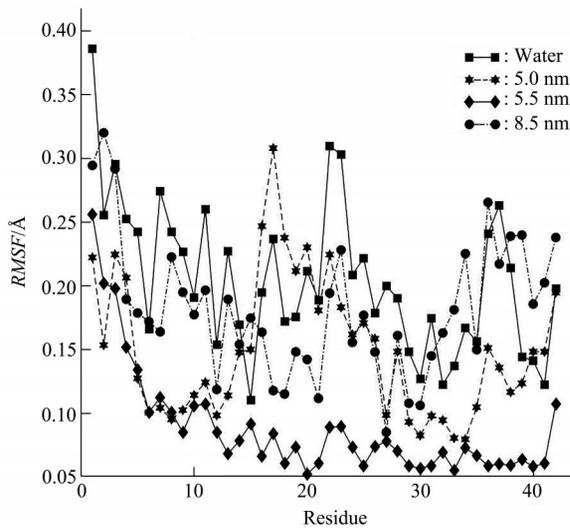


Fig. 4 RMSF values of alpha-C atoms of protein molecules in four systems

度较小, 而蛋白质链中部区域RMSF值波动程度明显增大, 说明在金原子层的相互作用下, 靠近两侧金属的蛋白质链两端被金属层吸附, 残基波动较小, 而远离金属层的蛋白质链中部区域残基波动较大。在5.5 nm狭缝条件下, 蛋白质链完全贴附在一侧金原子层上, 其蛋白质链受到金原子层的强相互作用, 蛋白质构象RMSF值波动程度明显减小。

### 2.4 二级结构分析

蛋白质二级结构分类算法 (define secondary structure of protein, DSSP) 是蛋白质二级结构指定领域比较公认的标准, DSSP是基于氢键的制定方法, 它利用静电能量代替氢键能量并且通过近似计算得到氢原子坐标。蛋白质内部疏水环境的介电常数和蛋白质表面的介电常数差异很大, DSSP并没有考虑残基所处的环境而将介电常数作为一个定值, 另外由于氢键模式会有交叉重叠, 因此DSSP会指出一些在几何上明显异常与不规则的二级结构。由图5可知水溶液环境中与5.5 nm、8.5 nm狭缝条件下蛋白质构象主要由转角 (turn)、弯曲 (bend) 和卷曲 (coil) 组成。其中8.5 nm狭缝条件下13~17号残基呈 $\alpha$ 螺旋。而5.5 nm狭缝条件下蛋白质构象主要由无规则卷曲组成。在30 ns模拟的最终阶段取3个特征时间点26 ns、28.5 ns以及30 ns对4种体系下蛋白质进行绘图 (图6), 在5.0 nm以及5.5 nm狭缝下, 蛋白质构象已经趋于稳定, 其构象被单侧或两侧金属的强相互作用所固定

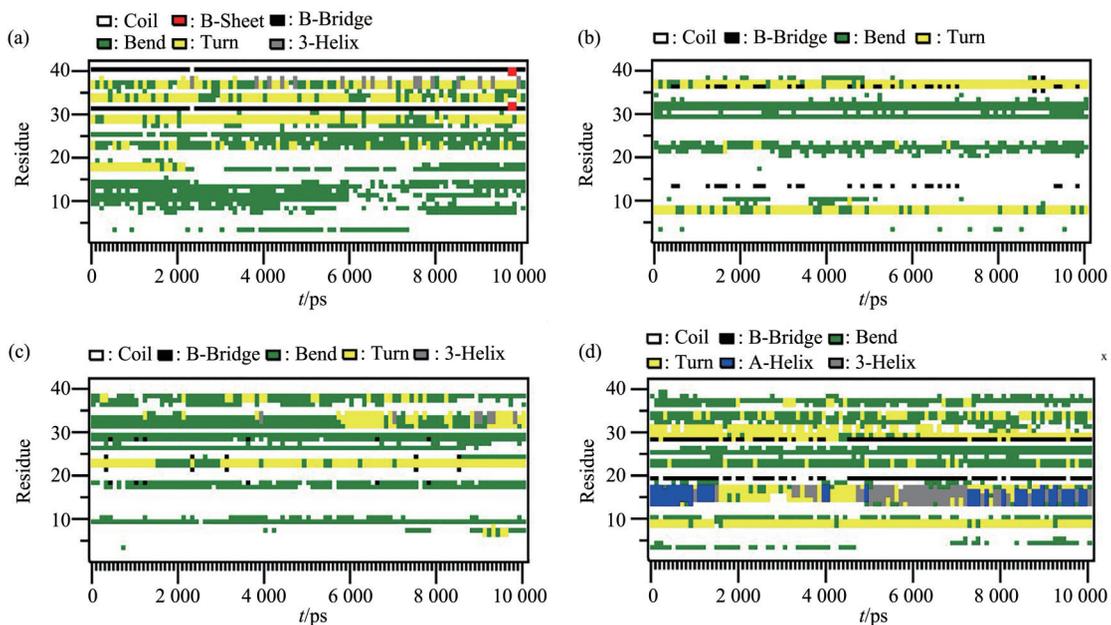


Fig. 5 Secondary structural changes in protein

(a) Water, (b) 5.0 nm nano-slit, (c) 5.5 nm nano-slit, (d) 8.5 nm nano-slit.

(附件视频 S1, S2 分别 A $\beta$  蛋白位于金纳米狭缝间距 5.0 nm 和 5.5 nm 条件下的运动轨迹)。而水环境体系和 8.5 nm 狭缝体系下, 蛋白质整体构象稳定, 但蛋白质链个别位置仍处于一种动态稳定状态。

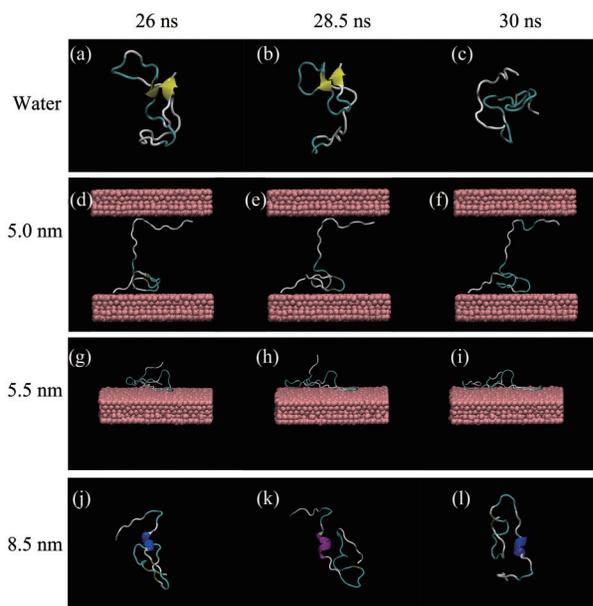


Fig. 6 Protein conformations at 3 characteristic time points

### 2.5 回旋半径分析

在 MD 模拟过程中, 计算了 A $\beta$  蛋白的回旋半径, 其值越大表示蛋白质构象越松散, 其值越小则构象越致密和稳定。图 7 所示为稳定状态下 10 ns 内, 不同间距狭缝中 A $\beta$  蛋白的回旋半径。在水溶液环境和 8.5 nm 狭缝体系中, A $\beta$  蛋白单体的回旋半径是最低的, 分别为 1.1 nm 和 1.2 nm; 而在

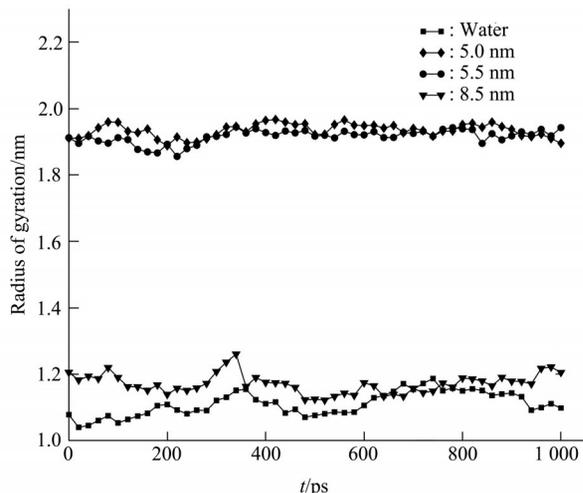


Fig. 7 Time evolution of radius of gyration Rg of the protein

5.0 nm 狭缝和 5.5 nm 狭缝体系下, A $\beta$  蛋白单体的回旋半径升高至 1.90 nm, 该数据表明 A $\beta$  蛋白结构已经发生了剧烈的变化, 这一结果与 RMSF 的分析结果保持一致。结果说明, 随着狭缝尺度的急剧缩小, 蛋白质构象由致密变成松散状态, 在一定狭缝尺度上, 蛋白质出现不同程度的变性。

### 2.6 蛋白质构象的溶剂可及表面积 (SASA) 分析

SASA 是描述蛋白质与水溶液接触的表面积的物理量, 由于狭缝结构能够对蛋白质进行吸附进而对其构象造成较大的影响, 因此计算了不同狭缝体系下 A $\beta$  蛋白单体的 SASA 随着时间的变化 (图 8)。在 5.0 nm 狭缝和 5.5 nm 狭缝体系下, A $\beta$  蛋白单体的 SASA 基本相同, 而明显大于 8.5 nm 狭缝和只有水溶液时的情况。因此, 狭缝的吸附和拉伸作用将增加蛋白质的溶液可及面积。

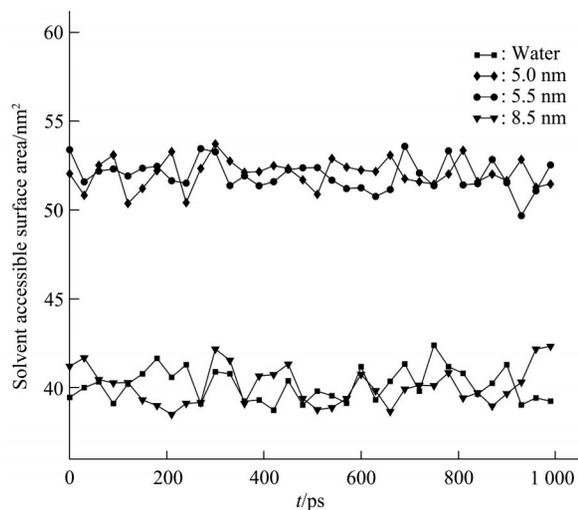


Fig. 8 Solvent accessible surface area analysis

## 3 结 论

金属狭缝结构对蛋白质的吸附作用会导致不同的蛋白质构象, 研究表明, 对于 A $\beta$  蛋白分子, 当狭缝金属结构间距小于 5 nm 时, 蛋白质分子受到金属界面的较强吸附作用, 与狭缝两端界面都发生作用, 蛋白质分子发生变性, 构象产生明显的变化。当狭缝间距约为 5.5 nm 时, 蛋白质分子只受到一侧金属界面吸附作用。当狭缝金属间距大于 8.5 nm 时, 两侧金属界面距离蛋白质分子较远, 金属对蛋白质构象影响程度随着狭缝间距增大而减小, 蛋白质分子构象主要由溶剂决定。金属纳米狭缝结构与蛋白质分子的相互作用导致的蛋白质构象

变化, 可为生物分子动力学、微纳传感器及疾病检测等应用提供参考。

附件 见本文网络版 (<http://www.pibb.ac.cn> 或 <http://www.cnki.net>):

PIBB\_20220365\_VideoS1.avi

PIBB\_20220365\_VideoS2.avi

### 参 考 文 献

- [1] Toschi F, Lugli F, Biscarini F, *et al.* Effects of electric field stress on a beta-amyloid peptide. *J Physic Chem B*, 2009, **113**(1):369-376
- [2] Kawasaki T, Man V H, Sugimoto Y, *et al.* Infrared laser-induced amyloid fibril dissociation: a joint experimental/theoretical study on the GNNQQNY peptide. *J Phys Chem B*, 2020, **124**(29): 6266-6277
- [3] Man V H, Wang J, Derreumaux P, *et al.* Nonequilibrium molecular dynamics simulations of infrared laser-induced dissociation of a tetrameric Abeta42 beta-barrel in a neuronal membrane model. *Chem Phys Lipids*, 2021, **234**:105030
- [4] Qiu T, Liu Q, Chen Y X, *et al.* Abeta42 and Abeta40: similarities and differences. *J Pept Sci*, 2015, **21**(7): 522-529
- [5] Barz B, Buell A K, Nath S. Compact fibril-like structure of amyloid  $\beta$ -peptide (1-42) monomers. *Chem Commun*, 2021, **57**(7):947-950
- [6] Jankovska N, Olejar T, Matej R. Extracellular amyloid deposits in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease: similar behavior of different proteins?. *Int J Mol Sci*, 2020, **22**(1):7
- [7] Muscat S, Stojceski F, Danani A. Elucidating the effect of static electric field on amyloid beta 1-42 supramolecular assembly. *J Mol Graph Model*, 2020, **96**:107535
- [8] Hoang Viet M, Derreumaux P, Li M S, *et al.* Picosecond dissociation of amyloid fibrils with infrared laser: a nonequilibrium simulation study. *J Chem Phys*, 2015, **143**(15): 155101
- [9] Niemantsverdriet E, Ottoy J, Somers C, *et al.* The cerebrospinal fluid Abeta1-42/Abeta1-40 ratio improves concordance with amyloid-PET for diagnosing Alzheimer's disease in a clinical setting. *J Alzheimers Dis*, 2017, **60**(2): 561-576
- [10] Chen G F, Xu T H, Yan Y, *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, **38**(9): 1205-1235
- [11] Lee M, Chang H J, Park J Y, *et al.* Conformational changes of Abeta (1-42) monomers in different solvents. *J Mol Graph Model*, 2016, **65**: 8-14
- [12] Piana S, Lindorff-Larsen K, Shaw D E. How robust are protein folding simulations with respect to force field parameterization?. *Biophys J*, 2011, **100**(9): L47-L49
- [13] Berg A, Peter C, Johnston K. Evaluation and optimization of interface force fields for water on gold surfaces. *J Chem Theory Comput*, 2017, **13**(11): 5610-5623
- [14] Dutta S, Bellucci L, Agostini M, *et al.* Atomistic simulations of gold surface functionalization for nanoscale biosensors applications. *Nanotechnology*, 2021, **32**(9): 095702
- [15] Krajci M, Urban J, Mach P. Theoretical study of structural changes caused by applying mechanical strain on peptide L24. *J Mol Model*, 2010, **16**(11): 1693-1699
- [16] Grasso G, Rebella M, Morbiducci U, *et al.* The role of structural polymorphism in driving the mechanical performance of the Alzheimer's beta amyloid fibrils. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, **7**: 83
- [17] Wright L B, Rodger P M, Corni S, *et al.* GoIP-CHARMM: first-principles based force fields for the interaction of proteins with Au (111) and Au(100). *J Chem Theory Comput*, 2013, **9**(3): 1616-1630
- [18] Brancolini G, Kokh D B, Calzolari L, *et al.* Docking of ubiquitin to gold nanoparticles. *ACS Nano*, 2012, **6**(11):9863-9878
- [19] Ozboyaci M, Kokh D B, Wade R C. Three steps to gold: mechanism of protein adsorption revealed by Brownian and molecular dynamics simulations. *Phys Chem Chem Phys*, 2016, **18**(15): 10191-10200
- [20] Iori F, Di Felice R, Molinari E, *et al.* GoIP: an atomistic force-field to describe the interaction of proteins with Au(111) surfaces in water. *J Comput Chem*, 2009, **30**(9): 1465-1476

## Conformational Changes of A $\beta$ Protein in Nano-slits\*

WANG Lei<sup>2)</sup>, WANG Yan-Hong<sup>1,3)</sup>, WU Jing-Zhi<sup>1,3)\*\*</sup>, LI Meng-Wei<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>*School of Information and Communication Engineering, North University of China, Taiyuan 030051, China;*

<sup>2)</sup>*School of Chemistry and Chemical Engineering, North University of China, Taiyuan 030051, China;*

<sup>3)</sup>*Academy for Advanced Interdisciplinary Research, North University of China, Taiyuan 030051, China)*

**Abstract Objective** Understanding the dynamics of protein adsorption at the aqueous gold interface is key to advancing the development of many applications based on gold nanostructures such as plasmonic sensors and biomedical materials. However, the protein conformation in metallic nano-slits has not been fully studied. In this paper, the spacing effect of protein conformation changes in gold nano-slits is studied by building gold atomic layers with different nano-slits using molecular dynamics simulations. **Methods** We used GOIP-CHARMM force fields with GROMACS to simulate the dynamics of A $\beta$ 1-42 protein monomers between Au(111) gold atomic interfaces to study the dynamics of A $\beta$  protein and conformational changes in aqueous environments, 5.0 nm nano-slit, 5.5 nm nano-slit and 8.5 nm nano-slit. **Results** When the nano-slit spacing is increased from 5.0 nm to 8.5 nm, the interaction of A $\beta$  protein with the gold interface is varied from double-interface adsorption, single-side interface adsorption to no adsorption. **Conclusion** The interaction of A $\beta$  protein with the metallic interface is greatly affected by the spacing of gold nano-slits. As the slit spacing and the distance of the protein from the interface changes, the protein could exhibit 3 distinct states: single-side surface adsorption, two interface adsorption and no adsorption. We anticipate that the dynamic features of protein adsorption to Au(111) interfaces of nano-slits showed in this work can be extended to other nanostructures and proteins. The results could find applications in design of biosensors for diagnosis of Alzheimer's disease.

**Key words** amyloid, molecular dynamics, molecular conformation

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0365

---

\* This work was supported by a grant from National Defense Science and Technology Innovation Special Zone of China (02-ZT-008).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-13935152056, E-mail: Jingzhi.wu@outlook.com

Received: August 5, 2022 Accepted: September 22, 2022