

文章编号: 1004-7220(2023)02-0236-06

多肽协同作用下淀粉样成核的粗粒化模拟

孙吴雪鹏¹, 吴凯^{2*}, 修鹏^{1*}

(1. 浙江大学 工程力学系, 杭州 310027; 2. 中国科学院大学 物理科学学院, 北京 100049)

摘要:目的 探究考虑协同作用的多肽构象转变能力对多肽成核及相关产物的影响。方法 基于淀粉样多肽的两态(可溶态和 β 纤维化态)粗粒化模型,分别考虑协同作用(局域浓度)对多肽构象转变能力的两种影响(抑制和促进构象转变),通过蒙特卡罗模拟,分析多肽间协同作用对淀粉样成核的调控。结果 对于协同作用抑制多肽构象转变的情况,淀粉样成核只在一定多肽浓度区间内、具有特定大小的寡聚体内才易发生,且出现通路寡聚体和非通路寡聚体共存的现象;而对于协同作用促进多肽构象转变的情况,观察到在低至4 $\mu\text{mol/L}$ 生理浓度下,体系仍然可以形成原纤维。结论 本文引入局域浓度对淀粉样多肽构象转变的影响,使多肽的粗粒化模型更加接近真实情况,观察到一些此前未见报道的新奇现象。研究结果有助于更好地理解淀粉样多肽的纤维化机制,并为面向神经退行性疾病的治疗策略提供理论借鉴。

关键词: 淀粉样多肽; 多肽聚集; 淀粉样成核; 纤维化; 粗粒化模型; 蒙特卡罗模拟

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.005

Coarse-Grained Simulation of Amyloid Nucleation under Cooperative Effects of Peptides

SUN Wuxuepeng¹, WU Kai^{2*}, XIU Peng^{1*}

(1. Department of Engineering Mechanics, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; 2. School of Physical Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: **Objective** To explore the cooperative effect from β -propensity of amyloidogenic peptides on amyloid nucleation and its related products. **Methods** Based on a coarse-grained model for amyloidogenic peptides containing two states (a soluble state and a β -sheet-forming state), with the consideration of two kinds of cooperative effects on β -propensity of peptides (inhibiting and promoting the conformational conversion of peptides), the regulation of cooperative effects from amyloidogenic peptides on amyloid nucleation was analyzed through Monte Carlo simulations. **Results** In the case of the cooperative effect inhibiting the conformational conversion of peptides, amyloid nucleation occurred only within a certain interval of the peptide concentration, as well as inside the oligomers with certain sizes. Besides, the coexistence of on-pathway and off-pathway oligomers was observed. In the case of the cooperative effect promoting the conformational conversion of peptides, the β -sheet protofibril could be observed at physiological concentration as low as 4 $\mu\text{mol/L}$. **Conclusions**

In this study, a more realistic coarse-grained model for amyloidogenic peptides was developed by introducing the cooperative effects of local concentration on β -propensity of amyloidogenic peptides, with observation of some

收稿日期: 2022-10-14; 修回日期: 2022-11-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(12174337, 11932017), 中央高校基本科研业务费专项资金(2017QNA4033)

通信作者: 修鹏, 副教授, E-mail: xiupeng2011@zju.edu.cn; 吴凯, 博士, E-mail: madisonw@zju.edu.cn

* 为共同通信作者

intriguing phenomena not reported in previous simulations. The research findings not only improve current understandings about the mechanism of amyloid formation, but also provide theoretic references for the therapeutic strategies for curing neurodegenerative diseases.

Key words: amyloidogenic peptides; protein aggregation; amyloid nucleation; fibrillization; coarse-grained model; Monte Carlo simulation

神经退行性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森症、亨廷顿舞蹈症等,影响着全球数千万人的生活和健康;它们被认为与淀粉样多肽(蛋白)的聚集及其产物密切相关^[1-3]。淀粉样多肽(蛋白)种类繁多,如 β -淀粉样多肽($\beta A\beta$)、 α -Synuclein、tau 蛋白和朊病毒蛋白等^[2]。它们在正常生理条件下一般呈现无定形结构,具有生理功能;但在病理条件下,它们会发生误折叠,进而聚集成高度有序的纤维,并在大脑等组织中沉积成淀粉样斑块^[4]。初级成核是多肽纤维化过程中的关键的限速步骤。寡聚体是纤维化过程中的重要产物,一般具有无定形、可溶于水的特征,它们既可以是关键的中间产物,即“通路(on-pathway)寡聚体”;又可以是副产物,即不能最终演变成纤维的“非通路(off-pathway)寡聚体”^[5]。实验表明,寡聚体往往比成熟纤维具有更强的细胞毒性^[2]。

目前,对淀粉样多肽纤维化的分子机制,尤其是纤维化早期(成核)分子图景仍不清楚^[2,6]。近年来,分子模拟被广泛应用于蛋白聚集等生命过程的研究^[7-9]。针对多肽纤维化,一般用粗粒化模型研究其过程和机制^[8,10-13]。其中,比较重要的是由剑桥大学 Šarić 等^[14-16]开发的一种带有吸引补丁的圆柱体模型,借助于该模型和蒙特卡罗模拟,可以揭示淀粉样多肽的成核机制。该研究团队发现,生理浓度下的淀粉样成核是个“二步成核”过程:多肽先聚集成囊泡状无定形寡聚体,然后寡聚体中的多肽单体一个接一个地发生由可溶态(soluble state, 简称为 s 态)向 β 纤维态的构象转换(简称为 $s \rightarrow \beta$ 转变或构象转变),直至全部单体完成该转换(完成成核)^[14]。

多肽纤维化过程有一个重要物理量,称作多肽的“ β 倾向”(β -propensity)^[11-12],用以描述多肽单体的构象转变能力,由多肽的 β 和 s 两态间的自由能差 $\Delta\mu$ 所决定; $\Delta\mu$ 又被称为多肽构象转变的能量惩罚($s \rightarrow \beta$ 转变需要损失熵, $\Delta\mu > 0$), $\Delta\mu$ 越大,则多肽

构象转变能力越弱、越难纤维化。过去,研究者一直将 $\Delta\mu$ 视为多肽的内禀性质,即将某种多肽的 $\Delta\mu$ 视为定值。近年来,有研究表明,寡聚体变构成原纤维的比率,随 $\beta A\beta$ 多肽浓度的增加快速上升;据推测,该现象源于寡聚体中的多肽与溶液中的多肽发生了相互作用^[17]。此外,Klimov 等^[13]研究认为,周边多肽(的疏水基团)所组成的空间限阈,可能迫使多肽采取低能构象。这些结果提示,多肽间的协同作用可以调控多肽单体的 $\Delta\mu$ 。因此,本文将多肽间协同作用引入淀粉样多肽的粗粒化模型中:在 Šarić 等^[14-16]模型的基础上,考虑局域多肽浓度对 $\Delta\mu$ 的影响,分析多肽间协同作用调控其成核和纤维化的机制。借助于蒙特卡罗模拟,本文发现,对于近邻作用抑制多肽构象转变的情况,当寡聚体达到特定尺寸时,其内部最容易发生构象转变,且通路和非通路寡聚体可以共存。在近邻作用促进多肽构象转变的情况下,本文观察到即使在低至 $\mu\text{mol/L}$ 的生理浓度下,也可以发生淀粉样成核。

1 计算模型

本文模拟基于 Šarić 等^[14-16]提出的淀粉样多肽高度粗粒化模型。该模型由 Pellarin 等^[11]所提淀粉样多肽的两态模型发展而来。使用带有不同吸引补丁的球形圆柱体来描述多肽的两种典型构象:一种可以以单体形式存在、或是形成无定形寡聚体的可溶状态(s 态),另一种是纤维化的 β 态[见图 1(a)、(b)]。圆柱一端的球形补丁用来描述 s 态淀粉样多肽间的非特异性吸引,强度用 ε_{ss} 表示,其具体形式如下:

$$V_{ss} = \begin{cases} -\varepsilon_{ss} \left(\frac{2R}{r} \right)^6, & r \leq 2.6R \\ 0, & r > 2.6R \end{cases}$$

式中: r 为位于球柱末端的吸引尖端中心之间的距离; R 为球形补丁的球半径, $R = 1 \text{ nm}$ 。为了表征 β 态多肽相互平行排列的趋势,圆形球柱体的侧面具

有相互吸引的补丁,补丁长度为 $0.7L$ (L 为圆柱长度, $L=8\text{ nm}$), 横跨 180° 的范围, 其强度用 $\varepsilon_{\beta\beta}$ 表示, 具体形式如下:

$$V_{\beta\beta} = \begin{cases} -\varepsilon_{\beta\beta} \frac{2R}{r} - \varepsilon_{\beta\beta} \cos^2(\varphi), & r \leq 2.6R \\ 0, & r > 2.6R \end{cases}$$

式中: φ 为粒子长轴间的夹角。

s 态粒子和 β 态粒子之间也存在相互作用, 强度用 $\varepsilon_{s\beta}$ 表示, 具体形式如下:

$$V_{s\beta} = \begin{cases} -\varepsilon_{s\beta}, & d \leq 2.6R \\ 0, & d > 2.6R \end{cases}$$

式中: d 为可溶性多肽的吸引端和 β 倾向多肽的侧面补丁之间的最短距离。3 种相互作用的强度分别为: $\varepsilon_{ss} = 8 k_B T$, $\varepsilon_{s\beta} = 9 k_B T$, $\varepsilon_{\beta\beta} = 30 k_B T$ (这些参数数值参照了对 $\text{A}\beta_{1-42}$ 多肽进行全原子模拟的结果^[14])。

多肽单体周边的多肽会对该单体的 $\Delta\mu$ 产生影响, 为描述这种协同作用, 需要引入多肽近邻数目 (等价于局域浓度) N_{local} 这个参量。本文将距离某多肽在 10 nm 内的多肽视为“近邻”(粗粒化多肽的自身长度也为 10 nm)。由于实验数据的缺乏, 作为一个初步的尝试, 将协同作用影响下的多肽构象转变的能量惩罚写成如下线性形式:

$$\Delta\mu = \Delta\mu_0 + kN_{\text{local}}$$

式中: $\Delta\mu$ 为考虑协同作用后的能量惩罚项; $\Delta\mu_0$ 为多肽单体能量惩罚项, 本文将其设置为 $20 k_B T$ ^[14]; k 为描述局域浓度对能量惩罚的影响因子, 其值可正可负且为常数。本文参考 Šarić 等^[14-15] 方法 (推测 $s\beta$ 相互作用略强于 ss 作用, 将二者的差值粗略设为热涨落的能量, 即 $1 k_B T$), 将 k 的绝对值设为热涨落能量的量级 ($0.5 k_B T$ 或 $1 k_B T$)。

本文采用 Metropolis 蒙特卡罗算法模拟多肽聚集和纤维化, 其中包括单个粒子的平动和转动。蛋白质 s 态和 β 态之间的转化由 Metropolis 控制, 构象转化的接收概率为:

$$p = \min \{ 1, e^{-\Delta E/k_B T} \}$$

式中: ΔE 为系统两个状态之间的势能差。每个模拟系统中, 多肽总数为 200, 其初始位置和指向随机分布。对 $k \geq 0$ 的情况, 每组模拟的步数为 200 万

步; 对 $k < 0$ 的情况, 由于纤维化变难, 模拟步数扩大到 800 万步。

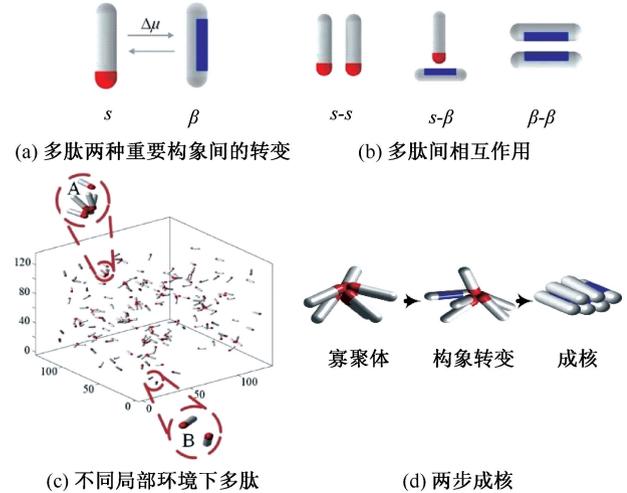


图 1 淀粉样多肽的粗粒化模型和纤维化 (成核) 示意图

Fig. 1 Schematic diagram for the coarse-grained model of amyloidogenic peptides and amyloid formation (nucleation) (a) Transition between two important conformations of peptides, (b) Interactions between peptides, (c) Peptides in different local environments, (d) Two-step amyloid nucleation

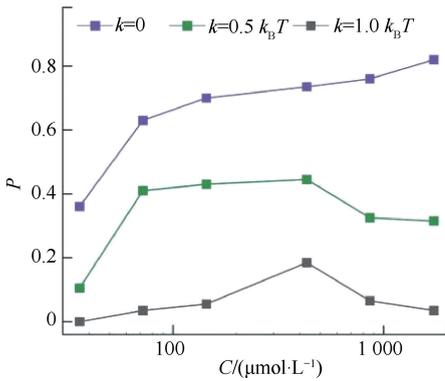
注: s 和 β 分别代表淀粉样多肽的可溶态和纤维态。图 1(c) 中, A 区域的单体被其他单体紧密包围, 其构象转变能力会受到协同作用影响, 从而与 B 环境中的单体有所不同。

2 结果

2.1 $k > 0$

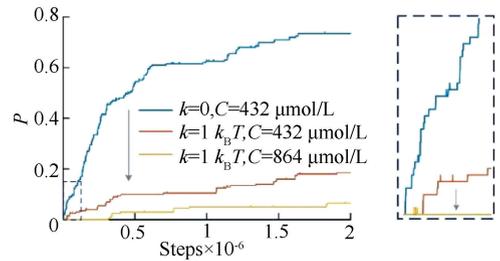
首先讨论 $k > 0$ 的情况, 即近邻多肽抑制单体发生 $s \rightarrow \beta$ 转变的情况。此时, 多肽聚集, 或者局域多肽浓度的升高, 都会对多肽的 $s \rightarrow \beta$ 构象转变起阻碍作用。其分子起源是: 某单体的近邻多肽, 通过氢键相互作用来稳定该多肽的可溶态 (s 态); 或者, 周边多肽 (的疏水基团) 所组成的空间限阈使中心多肽的构象熵减小 (使其更倾向于采取低能构象, 如 α 螺旋)^[13], 从而抑制该单体向 β 态的转变。将 k 分别设置为 $0, 0.5, 1 k_B T$; $k = 0$ 对应于周边环境对多肽变构无影响的情况。针对每个 k 值, 本文模拟了 6 个多肽浓度 (C), 分别为 $36, 72, 144, 432, 864, 1728 \mu\text{mol/L}$ 。本文计算了在不同浓度下最终成功转化为 β 态的多肽数目占总数的比例 (P)。 P 表征系统纤维化的程度, P 越大, 则纤维化程度越高。结

果表明,从整体上看,随着 k 的升高,不同浓度下多肽的构象转变都受到了抑制(见图 2)。对于 $k=0$, P 与 C 呈正相关;在浓度较高时,体系大部分多肽都转化成原纤维。对于 $k=0.5 k_B T$ 的情况,浓度增高带来的多肽转化优势被削弱;在较高浓度下 ($C>432 \mu\text{mol/L}$),随着浓度升高,成功转变的多肽比例有所下降。随着 k 进一步升高到 $1 k_B T$, P 随着浓度升高先升高、再降低,而且只能在 1 个相对窄的浓度窗口内,才能明显观察到粒子的变构;模拟平衡后,60% 以上多肽主要以不同尺寸的寡聚体的方式存在(而非组装成原纤维)。

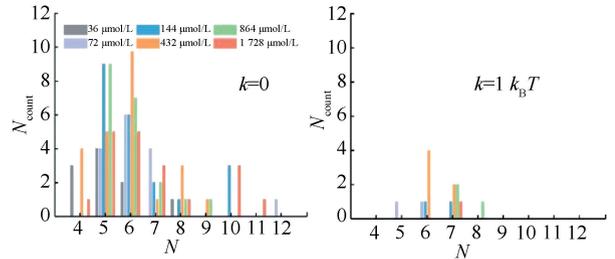
图 2 成功转化为 β 态的多肽占比Fig. 2 Proportion of peptides successfully converting to β state

为了进一步理解上述现象,本文对多肽的构象转化率随模拟步数的变化进行分析[见图 3(a)]。在 $C=432 \mu\text{mol/L}$ 时,模拟的初始一段时间内,相比于 $k=0$ 的情况, $k=1 k_B T$ 时多肽构象转变出现了短时迟滞(较 $k=0$ 时约慢 5 万步),但随后多肽开始发生构象转变。随着模拟进行,更大的寡聚体逐步形成,不同 k 值下的情况又出现了差异: $k=0$ 时,多肽仍然保持较高的转化速率(50 万步内 60% 以上的多肽已经纤维化);而 $k=1 k_B T$ 时,多肽转化速率出现了明显的下降,甚至有平台期出现。浓度进一步升高,在 $C=864 \mu\text{mol/L}$ 时,初始时的迟滞现象的持续步数进一步增加,在 30 万步内都没观察到多肽的变构。Šarić 等^[14] 的模拟表明: $k=0$, 多肽成核的第 2 步($s \rightarrow \beta$ 构象转变)存在 1 个临界尺寸,只有寡聚体大于这个尺寸才会发生多肽变构;该过程中,限速步骤(对应最高的自由能垒)在于寡聚体内第 1 个多肽成功地由 s 态转变成 β 态;一旦该步骤

完成,这个 β 态多肽将诱导寡聚体内的剩余多肽发生变构,直至全部纤维化。受此启发,本文分析了不同模拟条件下寡聚体内首次发生多肽构象转变时(亦即该寡聚体可以纤维化)寡聚体的尺寸分布[见图 3(b)]。与不考虑协同作用的情况($k=0$)相比, $k=1 k_B T$ 时,能够发生构象转变的寡聚体的数目更少,且分布的范围更窄;较大寡聚体内观察不到发生构象转变。这是因为随着寡聚体的生长,寡聚体内单体的能量惩罚也在增加;当寡聚体的尺寸过



(a) 多肽构象转化率随模拟步数变化



(b) 首次发生多肽构象转变时寡聚体尺寸分布

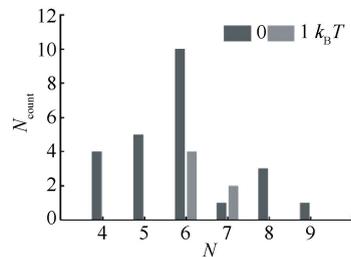
(c) $C=432 \mu\text{mol/L}$ 下首次发生多肽构象转变时寡聚体尺寸分布

图 3 不同模拟设置下多肽的成核(纤维化)过程

Fig. 3 Amyloid nucleation and fibrillization at different conditions (a) Fractional of peptides undergoing s -to- β conversion, (b) Size distribution of the oligomer wherein the first event of conformational transition of the peptide occurs, (c) Size distribution of the oligomer wherein the first event of conformational transition of the peptide occurs at $C=432 \mu\text{mol/L}$

注:图 3(a)中右图是左图里框图部分的放大。左图中的垂直箭头指示 $k=0$ 时, P 继续上升;而 $k=1 k_B T$ 时, P 进入了平台期。 N 为寡聚体内多肽单体的数目,用于表征寡聚体的尺寸; N_{count} 是具特定尺寸的可纤维化寡聚体的数目。

大时,该能量惩罚就会达到甚至超过阈值 $30 k_B T$ (根据前人工作^[15]及 Metropolis 准则可推知此时极难发生纤维化)。相比不考虑协同作用的情况, $k=1 k_B T$ 时,一方面需要寡聚体长到临界尺寸才能满足两步成核条件,另一方面又要求寡聚体不能长得过大以免协同抑制效果过强。因此,能够发生构象转变(淀粉样成核)的寡聚体存在1个相对窄的“尺寸窗口”,这也导致了能够发生构象转变的寡聚体的数目下降。同时, $k=1 k_B T$ 时,相当于提高了多肽变构的能量惩罚,对应的寡聚体成核的临界尺寸会增加,故观察到寡聚体分布峰的右移。图3(c)更清晰地展示了上述区别。

本文进一步对模拟中一些关键且有趣的构型进行抓取。 $k=1 k_B T$ 且 $C=144 \mu\text{mol/L}$ 情况下,模拟开始时,已经形成了很多寡聚体;接下来,一些寡聚体完成了成核,而另外一些寡聚体则继续生长到更大的尺寸[见图4(a)]。由于 $k>0$ 时多肽聚集不利于构象转变,那些没有在“尺寸窗口期”内成核的寡聚体中的单体,其有效 $\Delta\mu$ 一般都超过 $30 k_B T$,也不会发生构象转变。因此,此类寡聚体是不会纤维化的“非通路寡聚体”。不同尺寸的寡聚体共有24个,其中有5个是非通路寡聚体。此外,同样是 $k=1 k_B T$ 情况,在模拟开始后的一段时间里, $C=864 \mu\text{mol/L}$ 相较于 $C=432 \mu\text{mol/L}$ 的模拟,多肽构象转变出现了迟滞[见图3(a)]。即当 $C=864 \mu\text{mol/L}$ 时,即使在模拟初期没有较大寡聚体存在的情况

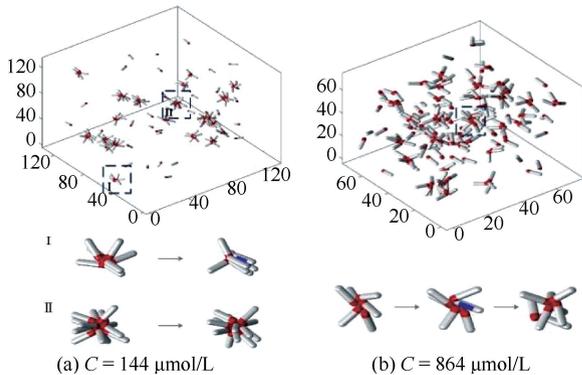


图4 不同多肽浓度下模拟过程中的典型快照 ($k=1 k_B T$)

Fig. 4 Typical snapshots of simulations at different concentrations of polypeptide (a) $C=144 \mu\text{mol/L}$, (b) $C=864 \mu\text{mol/L}$

注:图4(a)中,I为通路寡聚体,II为非通路寡聚体。

下,也难以观察到构象转变的发生。本文推测,在多肽浓度较高时,寡聚体内已发生构象转变的多肽,在高浓度下容易捕获到附近的游离单体,致使寡聚体内多肽构象转换的能量惩罚进一步上升,进而使寡聚体内已完成 $s \rightarrow \beta$ 构象转变的多肽又变回 s 状态[见图4(b)]。

2.2 $k<0$

研究表明,寡聚体变构成原纤维的比率,随 $A\beta$ 多肽浓度的增加快速上升;该现象可能源于寡聚体中多肽与邻近游离多肽的相互作用^[17]。本文认为,近邻多肽可能会诱导寡聚体中单体发生构象转变,如: $A\beta$ 多肽的天然态一般被认为是无定形的,可在无规线团、 α 螺旋、 β 片等状态之间切换^[8];当靠近寡聚体的某一多肽恰好呈 β 态时,它可能诱导寡聚体中的单体发生 $s \rightarrow \beta$ 转变(经由很强的 $\beta\beta$ 相互作用)。因此,本文也模拟了 $k<0$ 的情况,并进行 $k=0$ 的对照组模拟。参照实验浓度^[18],将多肽浓度设置为 $4 \mu\text{mol/L}$ 。模拟结果表明,当 $k=-1 k_B T$ 时,可以观察到原纤维的形成;而在 $k=0$ 时,多肽不但没有纤维化,寡聚化也很少(见图5)。 $k<0$ 时,随着寡聚体的生长,寡聚体中多肽变构的能量惩罚逐渐减小,更易发生变构。当寡聚体生长到临界尺寸(约300万步)时,寡聚体内的多肽就会发生构象转变,进而触发寡聚体内其他多肽向 β 片层构象的转换。值得一提的是,本模拟中所采用的多肽浓度 $4 \mu\text{mol/L}$,在量级上是在没有细胞膜存在的情况下(细胞膜的存在会促进多肽聚集^[16]),实验中观察到多肽纤维化所需的最低浓度^[17-19]。如果不考虑邻近多肽的诱导变构效应,即 $k=0$ 的情况下,模拟中观察到多肽纤维化至少需要几十 $\mu\text{mol/L}$ 的多肽浓度^[14]。以上事实表明,至少对某些多肽而言,邻近多肽的诱导变构效应(即 $k<0$)是存在的。

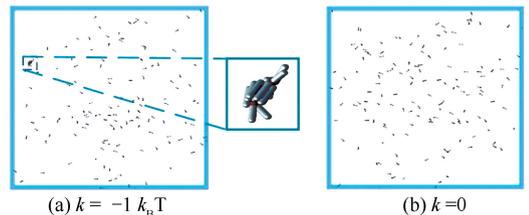


图5 采用不同 k 值模拟最后1帧快照

Fig. 5 Final snapshots of the simulations with different k values (a) $k=-1 k_B T$, (b) $k=0$

3 讨论

对于 $k > 0$ 的情况,可以观察到通路、非通路寡聚体共存的有趣现象。该现象此前未从模拟中观察到过,但有类似的实验报道:在亨廷顿蛋白片段聚集过程中,存在通路、非通路寡聚体共存的现象^[20]。本模拟结果为理解这一共存现象提供了一个可能的解释。此外,本文的模拟跨越多个多肽浓度区间:① 生理浓度: $\mu\text{mol/L}$ 量级;② 近生理浓度: $10 \mu\text{mol/L}$ 量级;体外实验常用浓度: $100 \mu\text{mol/L} \sim 1 \text{ mmol/L}$ 量级。因此,其结果对生理(病理)环境以及体外实验中的淀粉样聚集,都有借鉴意义。

由于淀粉样多肽(蛋白)种类繁多且多肽间的相互作用很复杂,加之相关实验数据很有限,本文不能确定 k 值的正负(故对正、负两种情况都进行了初步讨论),且对依赖于局域多肽浓度的协同作用,也只是采用了比较简单的线性关系。实际上,在生命体内,协同作用抑制或者促进多肽的变构都有可能。本文推测,协同作用对多肽(成核)纤维化究竟是抑制还是促进,以及用以描述协同作用与局域浓度关系的函数,不但依赖于淀粉样多肽的种类(和结构),也可能依赖于具体的条件(多肽浓度、pH 值、是否有分子伴侣的参与等)。这些都有待于进一步研究。

4 结论

本文运用粗粒化蒙特卡罗模拟,系统地研究了多肽间协同作用对淀粉样成核的影响。本文考虑了两种协同作用:抑制多肽变构和促进多肽变构。对前者而言(即 $k > 0$),只有在一定多肽浓度范围和比较窄的寡聚体尺寸窗口内,才能明显观察到淀粉样成核现象,且通路、非通路寡聚体可以共存。对于协同作用体现为促进多肽变构的情况(即 $k < 0$),在低至 $4 \mu\text{mol/L}$ 的生理浓度下观察到了多肽成核(纤维化)的现象。本文研究结果有助于更好地理解淀粉样多肽纤维化的机制,并为神经退行性疾病的治疗提供理论借鉴。

参考文献:

[1] 罗银森,詹倩,邵静松. 帕金森病静止性震颤机理的模型仿真 [J]. 医用生物力学, 2020, 35(2): 235-239.

LUO YM, ZHAN Q, SHAO JS. Model simulation of the resting tremor mechanism in Parkinson's disease [J]. J Med Biomech, 2020, 35(2): 235-239.

[2] NGUYEN PH, RAMAMOORTHY A, SAHOO BR, et al. Amyloid oligomers: A joint experimental/computational perspective on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, type II diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis [J]. Chem Rev, 2021, 121(4): 2545-2647.

[3] CHITI F, DOBSON CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease [J]. Annu Rev Biochem, 2006, 75: 333-66.

[4] GOEDERT M, SPILLANTINI MG. A century of Alzheimer's disease [J]. Science, 2006, 314(5800): 777-781.

[5] DEAR AJ, MICHAELS TC, MEISL G, et al. Kinetic diversity of amyloid oligomers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(22): 12087-12094.

[6] CHITI F, DOBSON CM. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: A summary of progress over the last decade [J]. Annu Rev Biophys, 2017, 86: 27-68.

[7] 李圆圆, 宁志龙, 吴建华, 等. A β /A α 复合物对接及结构域之间相互作用的分子动力学研究 [J]. 医用生物力学, 2020, 35(2): 195-201.

LI YY, NING ZL, WU JH, et al. Molecular dynamics study on docking of A β /A α and interdomain interactions [J]. J Med Biomech, 2020, 35(2): 195-201.

[8] ILIE IM, CAFLISCH A. Simulation studies of amyloidogenic polypeptides and their aggregates [J]. Chem Rev, 2019, 119(12): 6956-6993.

[9] LI X, LAO Z, ZOU Y, et al. Mechanistic insights into the co-aggregation of A β and hIAPP: An all-atom molecular dynamic study [J]. J Phys Chem B, 2021, 125(8): 2050-2060.

[10] KMIECIK S, GRONT D, KOLINSKI M, et al. Coarse-grained protein models and their applications [J]. Chem Rev, 2016, 116(14): 7898-7936.

[11] PELLARIN R, GUARNERA E, CAFLISCH A. Pathways and intermediates of amyloid fibril formation [J]. J Mol Biol, 2007, 374(4): 917-924.

[12] BELLESIA G, SHEA JE. Effect of β -sheet propensity on peptide aggregation [J]. J Chem Phys, 2009, 130(14): 04B610.

[13] KLIMOV DK, THIRUMALAI D. Dissecting the assembly of A β 16-22 amyloid peptides into antiparallel β sheets [J]. Structure, 2003, 11(3): 295-307.

[14] ŠARIĆ A, CHEBARO YC, KNOWLES TP, et al. Crucial role of nonspecific interactions in amyloid nucleation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(50): 17869-17874.