[Highlight]

doi: 10.3866/PKU.WHXB201905058

www.whxb.pku.edu.cn

石墨烯介导淀粉样多肽聚集体的解聚

杜春保^{1,*}, 韩布兴^{2,*}

¹ 西安石油大学化学化工学院, 西安 710065

² 中国科学院化学研究所, 北京 100190

Disaggregation of Amyloid- β Fibrils on Graphene

DU Chunbao^{1,*}, HAN Buxing^{2,*}

¹ College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an Shiyou University, Xi'an 710065, P. R. China.

² Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, P. R. China.

Emails: duchunbao218@126.com (D.C.); hanbx@iccas.ac.cn (H.B.).

Published online: May 20, 2019.

约束状态的石墨烯纳米片与 $A\beta_{17-42}$ 原纤维(2BEG)不同结构域之间的 vdW 作用
表明 $A\beta_{17-42}$ 原纤维的解聚存在显著的方向依赖性

阿尔茨海默症(AD)即老年痴呆症, 是一种起病隐匿的神经退行性疾病, 其临床表现为智力衰退、记忆力衰退和判断推理能力下降等认知功能障碍¹。目前, 只有少数治疗药物可以改善AD症状, 仍缺乏有效的治疗药物停止或逆转AD的病理进程²。虽然AD确切的病因和发病机制尚未完全阐明, 但现有大量证据表明, 错误折叠和纤维化聚集的淀粉样多肽($A\beta$)在脑内的蓄积被公认为是造成AD的主要诱因之一^{3,4}。因此, 对于由蛋白/多肽的错误折叠和蓄积引起的神经退行性疾病的防治, 中断、阻止和减少 $A\beta$ 的纤维化聚集是当前的主要研究方向之一⁵。二维材料, 特别是石墨烯及其衍生物, 因其独特的力学性能、导热导电性以及巨大

的比表面积等特性在生物医学领域展现出了广泛的应用前景^{6,7}。基于二维材料与生物大分子之间的作用机理越来越明朗⁸, 利用石墨烯的大 π 体系、超疏水特性和超大比表面积, 抑制 $A\beta$ 的纤维化聚集并诱导 $A\beta$ 聚集体的解聚, 对寻求新的AD防治策略具有重要的研究意义。

最近, 新加坡科技研究局高性能计算研究所的科学家程渊博士、新加坡国立大学曾开阳教授与西北工业大学胡小玲教授课题组在*Journal of Physical Chemistry C*上发表题为“Adsorption Mechanism of Amyloid Fibrils to Graphene Nanosheets and Their Structural Destruction”的研究文章⁹, 详细揭示了AD的致病性 $A\beta$ 聚集体与

石墨烯纳米片之间的相互作用机制。研究人员选择具有典型平行 β -折叠结构的 $A\beta_{17-42}$ 原纤维作为研究对象,采用全原子分子动力学(MD)模拟研究了约束状态的石墨烯纳米片与 $A\beta_{17-42}$ 原纤维之间的相互作用机制。结果表明,石墨烯纳米片表面与 $A\beta_{17-42}$ 原纤维之间具有很强的相互作用,且首先表现出对 $A\beta_{17-42}$ 原纤维外侧链结构的显著破坏。由于进攻方向的差异, $A\beta_{17-42}$ 原纤维在石墨烯纳米片上的吸附导致其二级结构发生不同程度的坍塌,表明石墨烯纳米片可以介导 $A\beta_{17-42}$ 原纤维的严重解聚和结构破坏。该研究还发现范德瓦尔斯(vdW)作用驱动了二者之间的结合,并有效抑制了 $A\beta_{17-42}$ 的自缔合和纤维化聚集。与此同时,溶剂效应和结构特征也协同促进了石墨烯纳米片对 $A\beta_{17-42}$ 原纤维的破坏。此外,研究人员还对比了 $A\beta_{17-42}$ 原纤维与无约束状态的石墨烯纳米片之间的相互作用机理,发现石墨烯纳米片倾向于以更快但不规律的方式诱导 $A\beta_{17-42}$ 原纤维的二级结构 β -折叠含量的降低,从而实现 $A\beta_{17-42}$ 原纤维的解聚。以上研究成果为深入理解基于石墨烯吸附 $A\beta$ 聚集体诱导破坏其结构的潜在分子机制以及解聚方式对石墨烯进攻方向的依赖性提供了一些线索,也为通过开发和使用新型二维材料实现淀粉样蛋白/多肽

纤维的解聚和抑制提供一些见解,有助于推动AD纳米疗法的发展。

References

- (1) Blennow, K.; Leon, M. J. D.; Zetterberg, H. *Lancet* **2006**, *368*, 387. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7
- (2) Li, C.; Götz, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16*, 863. doi: 10.1038/nrd.2017.155
- (3) Ghosh, C.; Seal, M.; Mukherjee, S.; Ghosh Dey, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2556. doi: 10.1021/acs.accounts.5b00102
- (4) Hodson, R. *Nature* **2018**, *559*, S1. doi: 10.1038/d41586-018-05717-6
- (5) Martin, L. *Sci. Transl. Med.* **2016**, *8*, 357ec153. doi: 10.1126/scitranslmed.aah7027
- (6) Chhowalla, M.; Liu, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2584. doi: 10.1039/C5CS90037A
- (7) Chen, Y.; Tan, C.; Zhang, H.; Wang, L. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2681. doi: 10.1039/C4CS00300D
- (8) Du, C.; Hu, X.; Zhang, G.; Cheng, Y. *Acta Phys. -Chim. Sin.* **2019**, *35*, 1078. [杜春保, 胡小玲, 张刚, 程渊. 物理化学学报, **2019**, *35*, 1078.] doi: 10.3866/PKU.WHXB201812057
- (9) Zhang, N.; Hu, X.; Guan, P.; Zeng, K.; Cheng, Y. *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 897. doi: 10.1021/acs.jpcc.8b09893