

ĐỘT BIẾN GLY37LEU LÀM GIẢM ĐỘC TỔ CỦA AMYLOID BETA 42 THÔNG QUA VIỆC TĂNG THÀNH PHẦN CẤU TRÚC β -TURN VÀ β -HAIRPIN TẠI ĐẦU C

Trần Thị Minh Thu^{1,2,3}, Lý Anh Tú³, và Mai Suan Li^{4*}

¹Khoa Khoa học và Công nghệ Vật liệu, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, 227 Nguyễn Văn Cừ, Quận 5, TPHCM, Việt Nam

²Viện Khoa học và Công nghệ Tính toán TPHCM, Tòa nhà SBI, Công viên Phần mềm Quang Trung, Phường Tân Chánh Hiệp, Quận 12, TPHCM, Việt Nam

³Khoa Khoa học Ứng dụng, Trường Đại học Bách khoa, ĐHQG-HCM, 268 Lý Thường Kiệt, Quận 10, TPHCM, Việt Nam

⁴Viện Vật lý, Viện hàn lâm Khoa học Ba Lan, Al. Lotnikow 32/46, 02-668, Warsaw, Ba Lan
[Email: masli@ifpan.edu.pl](mailto:masli@ifpan.edu.pl)

Abstract

Có nhiều giả thuyết được cho là nguyên nhân gây bệnh Alzheimer (AD), một trong những giả thuyết đó là do sự tích tụ của các chuỗi amyloid beta ($A\beta$). Các sợi $A\beta$ tạo nên các đám rối trong não dẫn đến làm chết tế bào thần kinh. Một trong những phương pháp làm giảm bệnh AD là ngăn ngừa sự tích tụ của $A\beta$ thông qua các thể đột biến của nó.

Sự xuất hiện của Glycine tại các residue 25, 29, 33, 37 tạo thành một mô típ “khóa kéo” ảnh hưởng đến quá trình cuộn của $A\beta_{42}$ và được xem là tác nhân gây độc xuất hiện trong não của bệnh nhân AD. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh đột biến Gly37Leu làm giảm độc tố của peptide $A\beta_{42}$. Trong báo cáo này, chúng tôi nghiên cứu sự ảnh hưởng của đột biến Gly37Leu lên cấu trúc và động học của đơn chuỗi $A\beta_{42}$ sử dụng mô phỏng động lực học phân tử trao đổi các bản sao trong dung dịch nước không tường minh. Trường lực trong nghiên cứu này sử dụng cho mô hình toàn phân tử OPLS. Kết quả mô phỏng động học của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt lớn giữa thành phần β trên toàn bộ chuỗi khi có đột biến và trong thể tự nhiên. Tuy nhiên, đột biến Gly37Leu làm tăng thành phần cấu trúc β -hairpin và β -turn tại residues 36-37. Kết quả tính toán của chúng tôi có cùng xu hướng với thực nghiệm, Gly37Leu làm tăng thành phần β -turn và β -hairpin tại các residues 36-37. Ngoài ra, cấu trúc trật tự tại đầu C có thể liên quan đến việc giảm các oligomer nhỏ, điều này cũng làm giảm độc tố của $A\beta_{42}$.

Từ khóa: Bệnh Alzheimer, peptide amyloid beta, tích tụ protein, glycine motif, β -turn, β -hairpin

GLY37LEU MUTATION REDUCES TOXICITY OF AMYLOID BETA 42 THROUGH ENHANCED β -TURN AND β -HAIRPIN STRUCTURE AT C-TERMINAL

Tran Thi Minh Thu^{1,2,3}, Ly Anh Tu³, and Mai Suan Li^{4*}

¹Department of Materials Science and Technology, University of Science, VNU-HCM, 227 Nguyen Van Cu Street, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Institute for Computational Science and Technology, SBI Building, Quang Trung Software City, Tan Chanh Hiep Ward, District 12, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Department of Applied Physics, Faculty of Applied Science, Ho Chi Minh City University of Technology, VNU-HCM, 268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam

⁴Institute of Physics, Polish Academy of Sciences, Al. Lotnikow 32/46, 02-668, Warsaw, Poland

[Email: masli@ifpan.edu.pl](mailto:masli@ifpan.edu.pl)

Abstract

According to the amyloid cascade hypothesis Alzheimer's disease is caused by the aggregation of amyloid beta ($A\beta$) peptides which usually have 40 and 42 residues. One of strategies to cure this disease is to prevent the $A\beta$ aggregation introducing mutations. The Glycine zipper motif at residues Gly25, Gly29, Gly33, Gly37 is considered as one of the most important motifs that effect the formation of toxic oligomers of $A\beta$ 42. Particularly, the Gly37Leu substitution dramatically reduced $A\beta$ toxicity *in vivo* and *in vitro*. To test this hypothesis several mutations at these residues were probed experimentally and computationally. In this work, we have studied the influence of Gly37Leu mutation on structures and dynamics of $A\beta$ 42 monomer using the replica exchange molecular dynamics simulation with OPLS force field and implicit water model. We have found that this mutation slightly reduces the β -content in the whole sequence, but enhances the β -hairpin and β -turn at residues 36-37 compared to the wild type $A\beta$ 42. Our result is in qualitative agreement with the experiment, which indicated that Gly37Leu mutation increases the β -turn and β -hairpin at position 36-37. In addition, an increase in structural ordering at the C-terminal may accelerate the association of small toxic oligomers leading to reduction of neurotoxicity.

Key words: Alzheimer's disease, amyloid beta peptide, protein aggregation, glycine motif, β -turn, β -hairpin