

THÔNG TIN LUẬN ÁN TIẾN SĨ

Họ tên nghiên cứu sinh: **Nguyễn Hoàng Linh**

Tên đề tài luận án: **NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC VÀ ĐỘNG LỰC HỌC CỦA CÁC OLIGOMER AMYLOID BETA BẰNG MÔ PHỎNG.**

Chuyên ngành: Vật lý kỹ thuật

Mã số chuyên ngành: 9520401

Khóa đào tạo: 2018

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TSKH. Mai Xuân Lý**
- 2. PGS.TS. Huỳnh Quang Linh**

1. TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN:

Mặc dù trải qua nhiều năm nghiên cứu chuyên sâu, nguyên nhân và cơ chế gây bệnh Alzheimer hiện chưa được hiểu rõ. Sự tích tụ quá mức peptide A β và các dạng kết tụ của nó làm tổn hại tế bào thần kinh là cơ sở của giả thuyết amyloid cascade, được đưa ra để giải thích nguyên nhân gây AD. Vì vậy, cấu trúc của các dạng kết tụ A β đóng vai trò tối quan trọng trong hiểu biết về cơ chế bệnh Alzheimer. Ban đầu người ta cho rằng các cấu trúc sợi (fibrils) có độc tính nhưng các thí nghiệm gần đây cho thấy oligomer có độc tính cao hơn. Do đặc tính mất trật tự của peptide A β , tốc độ kết tụ cao, thời gian sống tương đối ngắn của oligomer A β , cấu trúc của chúng gần như không thể thu được bằng các phương pháp thực nghiệm. Trong số các oligomer bậc thấp của A β , trimer, tetramer, hexamer và dodecamer A β 42 có độc tính thần kinh cao hơn so với các dạng kết tụ khác của A β . Phương pháp mô phỏng động lực học phân tử đã thành công trong việc thu được các tính chất động học, cấu trúc cho monomer A β cũng như tương tác của dimer A β và màng tế bào thần kinh. Vì lý do này, phương pháp mô phỏng động lực học phân tử được sử dụng trong luận án để khảo sát tetramer và trimer A β 42, hai trong số các dạng oligomer nhỏ nhất và mang độc tính với tế bào thần kinh cao nhất của A β . Các cấu trúc thu được từ mô phỏng được đánh giá tính ổn định và so sánh với những mô hình sợi từ thực nghiệm. Những kết quả thu được góp phần giải thích tại sao oligomer bậc thấp của A β có cấu trúc phân tử khác biệt với sợi hoàn chỉnh. Một trong những ảnh hưởng đầu độc tế bào thần kinh của oligomer A β là khả năng làm thủng màng tế bào mà điển hình là dodecamer A β 42. Do đó, ảnh hưởng của dodecamer A β 42 và sợi hoàn chỉnh A β 42 lên cấu trúc màng tế bào thần kinh ở bệnh nhân Alzheimer cũng được nghiên cứu trong luận án này.

Các kết quả của luận án cho thấy tetramer A β 1-42 hình thành nên nhiều cấu trúc ổn định có tính đa hình, điều này giải thích sự hiện diện nhiều lộ trình kết tụ khác nhau của A β . Các cấu trúc tetramer thu được có cấu tạo bao gồm các chuỗi ngoài và lõi, và tetramer

khác biệt đáng kể với cấu trúc sợi hoàn chỉnh. Tương tác với nước là lý do tại sao tetramer bó chặt hơn và ít khô ở không gian bên trong protein hơn sợi. Các tính chất hoá lý của những mô hình tất cả nguyên tử trong luận án phù hợp với những khám phá thực nghiệm và dự đoán lý thuyết hiện có. Do đó, luận án cung cấp các mô hình cấu trúc tetramer $A\beta_{1-42}$ khả dĩ cho nghiên cứu tiếp theo và thiết kế những oligomer bậc cao hơn.

Với trimer $A\beta_{1-42}$, các mô phỏng động lực học phân tử kết hợp phương pháp trao đổi bản sao sử dụng mô hình tất cả nguyên tử với hai cấu hình ban đầu khác nhau được tiến hành gồm i) cấu hình tạo bởi mô phỏng docking monomer vào dimer $A\beta_{1-42}$ (mô phỏng 1), biểu diễn các oligomer tạo mới bằng cách kết hợp các monomer lại với nhau; ii) cấu hình tách ra từ cấu trúc sợi hoàn chỉnh lấy từ thực nghiệm (mô phỏng 2), biểu diễn các oligomer đã sắp xếp cấu trúc ở trạng thái cân bằng có dạng sợi. Kết quả luận án chứng minh rằng mô phỏng 1 của trimer $A\beta_{1-42}$ hình thành các cấu trúc dạng thùng β nhỏ, cho thấy khả năng hình thành tự phát các vùng cấu trúc có dạng tương tự kênh dẫn ion xuyên màng. Các cấu trúc này có tính chất khác với kết quả từ sợi hoàn chỉnh (mô phỏng 2), trong đó đuôi C của peptide $A\beta_{1-42}$ là ổn định, ít thay đổi so với cấu hình ban đầu, điều này không phát hiện trong mô phỏng 1. Cấu trúc dạng thùng β xuất hiện tự phát trong kết quả của luận án là lần đầu tiên quan sát thấy từ các nghiên cứu mô phỏng. Ngoài ra, trimer $A\beta_{1-42}$ có thể hình thành các lỗ xuyên cấu trúc đủ lớn để chứa các phân tử nước và ion Ca^{2+} .

Ảnh hưởng của dodecamer và sợi hoàn chỉnh của $A\beta_{1-42}$ lên màng lipid kép nhiều thành phần, tương tự như mô hình màng tế bào được phát hiện trong các bệnh nhân AD được mô phỏng bằng phương pháp động lực học phân tử. Do thời gian mô phỏng ngắn, sự hình thành các lỗ xuyên màng tế bào không được phát hiện, nhưng vẫn cung cấp thông tin hữu ích về các sự kiện ban đầu của quá trình này. Nghĩa là, luận án chứng minh rằng dodecamer làm biến dạng màng lipid kép nhiều hơn sợi, điều này cho thấy kênh ion xuyên màng có thể dễ dàng hình thành khi có mặt oligomer. Dựa trên kết quả này, chúng tôi dự đoán rằng các oligomer $A\beta_{1-42}$ có độc tính với tế bào thần kinh cao hơn sợi hoàn chỉnh, như được quan sát bởi thực nghiệm. Ngoài ra, tương tác $A\beta$ -màng tế bào thần kinh được phát hiện là bị chi phối bởi lực đẩy tĩnh điện giữa $A\beta$ và lipid GM1. Modul uốn và nén diện tích của màng tế bào thần kinh khi không có mặt $A\beta$ phù hợp tốt với thực nghiệm. Dodecamer $A\beta_{1-42}$ được dự đoán sẽ làm tăng modul nén diện tích, nhưng có ít hiệu ứng lên modul uốn. Do tương tác yếu với màng tế bào thần kinh, sợi hoàn chỉnh $A\beta_{1-42}$ làm thay đổi không đáng kể các tính chất đàn hồi của màng tế bào thần kinh.

Các kết quả thu được cho tetramer, trimer và dodecamer $A\beta_{1-42}$ cho thấy các phương pháp mô phỏng dùng trong luận án là hợp lý trong việc nghiên cứu cấu trúc và tương tác của oligomer $A\beta_{1-42}$ với màng tế bào thần kinh. Những oligomer này không có cấu trúc xác định, phù hợp với kết quả thực nghiệm. Từ các phân tích tính chất hoá lý của tetramer, trimer và so sánh với sợi hoàn chỉnh của $A\beta_{1-42}$, tác giả đề xuất giả thuyết về sự khác biệt cấu trúc giữa các dạng kết tụ oligomer của $A\beta$ và sợi hoàn chỉnh. Tương tác giữa dodecamer, sợi $A\beta_{1-42}$ và màng tế bào thần kinh mặc dù chỉ được quan sát ở các sự kiện ban đầu nhưng cơ chế phân tử của tương tác đã góp phần làm sáng tỏ khả năng gây độc tế bào thần kinh của dạng kết tụ oligomer.

2. NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN:

Trong luận án, chúng tôi thu được các kết quả mới sau:

- Thu được cấu trúc 3 chiều của tetramer A β 42 bằng cách kết hợp mô phỏng đa kích cỡ. Cấu trúc này có thể được dùng cho các nghiên cứu tạo các oligomer A β 42 bậc cao hơn hoặc thiết kế hợp chất tiềm năng ức chế kết tụ amyloid beta. Ngoài ra, lí do về sự khác biệt cấu trúc giữa oligomer A β 42 và sợi hoàn chỉnh cũng được giải thích bằng mô hình đơn giản.
- Thu được cấu trúc 3 chiều của trimer A β 42 bằng mô phỏng động lực học phân tử tất cả nguyên tử. Lần đầu tiên trong các nghiên cứu mô phỏng, cấu trúc dạng thùng beta xuất hiện một cách tự phát. Các đặc tính cấu trúc và hoá lý cũng thu được từ mô phỏng.
- Chứng minh được ảnh hưởng của dodecamer A β 42 lên màng tế bào thần kinh mạnh hơn sợi hoàn chỉnh A β 42 ở các sự kiện ban đầu của tương tác kết tụ amyloid beta và màng tế bào thần kinh.

Các kết quả chính của luận án được tổng hợp từ 3 bài báo đã được công bố trên tạp chí ISI có uy tín là ACS Physical Chemistry B (Q1 theo scimago).

3. CÁC ỨNG DỤNG/KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGỎ CẦN TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU

Trên cơ sở tiếp thu các kết quả đã đạt được trong luận án, chúng tôi xin nêu những vấn đề có thể nghiên cứu và phát triển tiếp như sau:

- Áp dụng quy trình mô phỏng đa kích cỡ cho các oligomer bậc cao hơn của A β 42.
- Mô phỏng các oligomer của A β 42 ở các điều kiện môi trường khác nhau.
- Kéo dài thang thời gian mô phỏng cho tương tác oligomer A β 42 và màng tế bào thần kinh.

TẬP THỂ CÁN BỘ HƯỚNG DẪN
(Ký tên, họ tên)

NGHIÊN CỨU SINH
(Ký tên, họ tên)



GS. TSKH. Mai Xuân Lý

**PGS.TS. Huỳnh Quang
Linh**

Nguyễn Hoàng Linh