

NGHIÊN CỨU NHÂN CHUYỂN PHA CỦA QUÁ TRÌNH NGUNG TỤ SỢI AMYLOID – BETA BẰNG PHƯƠNG PHÁP MÔ PHÒNG

Phùng Nguyễn Thái Hằng¹

Ngày nhận bài: 09/04/2025; Ngày phản biện thông qua: 10/06/2025; Ngày duyệt đăng: 30/06/2025

TÓM TẮT

Trong bài báo này, chúng tôi sử dụng mô hình điểm mạng kết hợp với lý thuyết mô phỏng Monte Carlo và ngôn ngữ lập trình Fortran đã mô phỏng và nghiên cứu nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi amyloid beta. Dựa vào các kết quả tính toán, chúng tôi đã mô phỏng được đường đặc trưng chữ S của quá trình ngưng tụ sợi protein. Đồng thời, chúng tôi phân tích được cơ chế của sự hình thành nhân chuyển pha, được diễn ra ngay trong pha trễ để tạo ra các oligomer sợi có kích thước đủ lớn và bền nhiệt - đóng vai trò như “mầm” để các monomer khác đến bám vào tạo thành sợi amyloid beta.

Từ khóa: sợi amyloid beta, mô phỏng Monte Carlo, nhân chuyển pha, quá trình ngưng tụ sợi.

1. MỞ ĐẦU

Sự ngưng tụ sợi amyloid-beta ($A\beta$) là một quá trình then chốt trong cơ chế sinh bệnh Alzheimer và một số bệnh thoái hóa thần kinh khác. Trước đây, quá trình này được mô tả theo mô hình động học ngưng tụ tuyến tính, trong đó sợi $A\beta$ hình thành thông qua cơ chế tạo mầm sơ cấp và tăng trưởng. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng sợi $A\beta$ có thể trải qua quá trình nhân chuyển pha - là quá trình mà trong đó monomer $A\beta$ ban đầu tập hợp thành các dạng ngưng tụ trung gian (gọi là oligomer) trước khi chuyển đổi thành dạng sợi $A\beta$ ổn định có cấu trúc beta-sheet chồng lớp (Michaels et al. (2023), S. Mukherjee et al. (2024)).

Một số nghiên cứu cho thấy rằng các oligomer của sợi $A\beta$ trong quá trình nhân chuyển pha có thể là dạng gây độc thần kinh mạnh nhất, làm gián đoạn chức năng tế bào thần kinh (D. M. Walsh et al. (2002); S. Lesné et al. (2006)). Do đó, hiểu rõ vai trò của nhân chuyển pha trong sự ngưng tụ của sợi $A\beta$ không chỉ giúp giải thích động học phức tạp của quá trình ngưng tụ sợi $A\beta$ mà còn mở ra hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu bệnh Alzheimer. Chính điều này đã thúc đẩy nhiều nghiên cứu thực nghiệm và lý thuyết nhằm hiểu rõ các cơ chế ảnh hưởng đến quá trình hình thành oligomer và sợi $A\beta$ (F. Chiti and C. M. Dobson (2006), J. E. Straub and D. Thirumalai (2010)).

Mô hình điểm mạng (lattice models) là một trong những công cụ phổ biến để nghiên cứu sự ngưng tụ của sợi $A\beta$. Những mô hình này đơn giản hóa cấu trúc protein và môi trường xung quanh, giúp mô phỏng sự ngưng tụ protein trong khoảng thời gian dài mà vẫn có thể phản ánh được các đặc điểm chính của quá trình sợi hóa. Trong đó, mô hình điểm mạng của D. Thirumalai được coi là phương pháp hiệu quả hơn để nghiên cứu sự

hình thành sợi $A\beta$ (J. E. Straub and D. Thirumalai (2010), M. S. Li et al (2010)). Mô hình này sử dụng các nguyên lý vật lý để mô tả sự ngưng tụ của các sợi $A\beta$.

Trong bài báo này, chúng tôi phát triển mô hình điểm mạng của D. Thirumalai kết hợp với lý thuyết mô phỏng Monte Carlo và ngôn ngữ lập trình Fortran để nghiên cứu nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi $A\beta$.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu

Mô hình điểm mạng của Thirumalai mô tả mỗi đơn chuỗi polypeptide của protein gồm 8 điểm mạng trên một mạng lưới không gian rời rạc. Mỗi điểm mạng gọi là một bead và đại diện cho một amino acid trong chuỗi. Trình tự của một đơn chuỗi polypeptide là +HPPHH-, trong đó + và - là các bead mang điện, còn H và P lần lượt biểu thị các bead kỵ nước và phân cực. Hai bead liên tiếp trong một chuỗi được nối bằng một liên kết peptide cố định, giúp duy trì tính liên tục của chuỗi và khoảng cách giữa bead liên tiếp luôn bằng 1 đơn vị của mạng lưới. Các bead không liên tiếp nhưng gần nhau trong không gian có thể được gắn tương tác theo một trong hai loại sau: tương tác kỵ nước và tương tác Van der Waals. Năng lượng của chuỗi polypeptide được tính dựa trên tổng các tương tác giữa các bead trên lưới. Mạng lưới không gian được mô hình hóa thành một hộp mô phỏng có dạng lập phương mà mỗi cạnh gồm các bead liên nhau trên một đường thẳng. Kích thước cạnh của hộp mô phỏng chính là số lượng bead nằm trên cạnh đó. Mỗi bead của chuỗi polypeptide chỉ có thể di chuyển đến các vị trí lân cận hợp lệ của hộp mô phỏng. Năng lượng của chuỗi polypeptide được tính dựa trên tổng các năng lượng tương tác

¹Khoa Khoa học Tự nhiên và Công nghệ, Trường Đại học Tây Nguyên;

Tác giả liên hệ: Phùng Nguyễn Thái Hằng; ĐT: 0909494072; Email: pnthang@ttn.edu.vn.

giữa các bead của protein trong hộp mô phỏng theo biểu thức sau:

$$E = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M e_{sl(i)sl(j)} \delta(r_{ij} - a) + \sum_{m=1}^N \sum_{j=1}^M e_{sl(i)sl(j)} \delta(r_{ij} - a) \quad (1)$$

Với r_{ij} là khoảng cách giữa bead thứ i và thứ j ; a là khoảng cách giữa hai bead liên tiếp; $sl(i)$ biểu thị cho bead thứ i trong chuỗi polypeptide thứ m ; $\delta(0)=1$, bằng 0 trong các trường hợp khác. Số hạng thứ nhất và thứ hai của biểu thức (1) lần lượt biểu diễn tương tác giữa các bead trong cùng một chuỗi polypeptide và giữa các bead ở các chuỗi polypeptide khác nhau. Bảng giá trị năng lượng của từng loại tương tác khác nhau giữa hai bead được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Bảng giá trị năng lượng tương tác giữa các bead khác nhau (đơn vị là – năng lượng liên kết hidro)(M. S. Li et al, 2008)

Bead	H	P	+	-
H	-1.0	0.2	0.2	0.2
P	0.2	-0.2	-0.2	-0.2
+	0.2	-0.2	0.35	-0.7
-	0.2	-0.2	-0.7	0.35

Trong bài báo này, chúng tôi thả 16 chuỗi polypeptide ở trạng thái ngẫu nhiên ban đầu vào một hộp mô phỏng có kích thước xác định. Thời gian ngưng tụ sợi A β , kí hiệu là τ , được định nghĩa là khoảng thời gian từ lúc bắt đầu thả 16 chuỗi polypeptide ngẫu nhiên vào hộp mô phỏng cho đến khi ghi nhận được sự xuất hiện lần đầu tiên của sợi A β . Theo lý thuyết Monte Carlo, chuyển động của các chuỗi polypeptide được thay đổi ngẫu nhiên. Chuyển động của mỗi một chuỗi polypeptide bao gồm chuyển động tổng thể và chuyển động định xứ với tỉ lệ xác suất tương ứng là 1:9. Một vòng lặp mô phỏng Monte Carlo được gọi là một bước Monte Carlo, kí hiệu là MCS, là tổ hợp các chuyển động tổng thể và chuyển động định xứ để protein đạt được trạng thái sợi A β . Vậy thời gian ngưng tụ τ là bội số của MCS. Ở nghiên cứu này, chúng tôi thiết lập giá trị tối đa của thời gian mô phỏng là 10^9 MCS. Ở mỗi điều kiện khảo sát cụ thể, hệ mô phỏng sợi A β thực hiện ngẫu nhiên 30 quỹ đạo Monte Carlo và thời gian ngưng tụ τ là giá trị trung bình của τ qua 30 quỹ đạo Monte Carlo.

2.2. Phương pháp

Chúng tôi sử dụng phương pháp nghiên cứu lý thuyết và phương pháp mô phỏng. Cụ thể, chúng

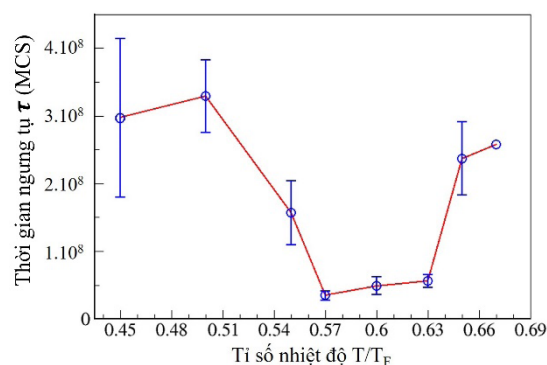
tôi phát triển mô hình điểm mạng của nhóm tác giả D. Thirumalai kết hợp với lý thuyết mô phỏng Monte Carlo và sử dụng ngôn ngữ lập trình Fortran 90 để tính toán quá trình ngưng tụ sợi A β . Sau quá trình mô phỏng tính toán trên hệ siêu máy tính, chúng tôi tự lập trình trên nhân Linux để phân tích các kết quả liên quan về nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi A β như: kích thước của nhân chuyển pha, oligomer sợi cực đại,....

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Ảnh hưởng của nhiệt độ lên thời gian ngưng tụ sợi amyloid beta

Để khảo sát sự phụ thuộc của thời gian ngưng tụ τ vào nhiệt độ T , chúng tôi cố định kích thước cạnh của hộp mô phỏng là 41 bead và thay đổi nhiệt độ T của hệ mô phỏng, sao cho tỉ số T/T_F lần lượt nhận các giá trị là 0.45, 0.5, 0.55, 0.57, 0.6, 0.63, 0.65 và 0.67 với T_F là nhiệt độ cuộn thực tế của protein.

Khi khảo sát hệ mô phỏng ở điều kiện mà tỉ số $T/T_F < 0,45$ và $T/T_F > 0,67$ thì kết quả là không thu được bất kỳ quỹ đạo MC nào tạo được cấu trúc sợi A β , nghĩa là đòi hỏi thời gian mô phỏng phải lớn hơn 10^9 MCS. Nói cách khác, cần phải có rất nhiều thời gian tính toán và tài nguyên máy tính để thực hiện mô phỏng.



Hình 1. Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc của thời gian ngưng tụ τ vào T/T_F .

Trong hình 1, các đoạn thẳng màu xanh biểu thị sai số của thời gian ngưng tụ τ qua 30 quỹ đạo MC khác nhau ở mỗi điều kiện cụ thể:

+ Ở nhiệt độ mà $T/T_F = 0.45$ thì sai số của thời gian ngưng tụ τ là rất lớn, nguyên nhân là do chỉ có một nửa trong số toàn bộ quỹ đạo MC tạo được cấu trúc dạng sợi.

+ Ở nhiệt độ mà $T/T_F = 0.67$ thì chỉ duy nhất một quỹ đạo ghi nhận có sự xuất hiện của cấu trúc sợi. Do đó, ở hai giá trị nhiệt độ này chưa đủ dữ liệu để phân tích.

+ Ở các giá trị nhiệt độ còn lại thì có trên 80% tổng số quỹ đạo MC tạo được cấu trúc sợi nên đã đủ số liệu để thể hiện tính chất cần khảo sát của hệ mô phỏng.

+ Khi T/T_F có giá trị trong nửa khoảng

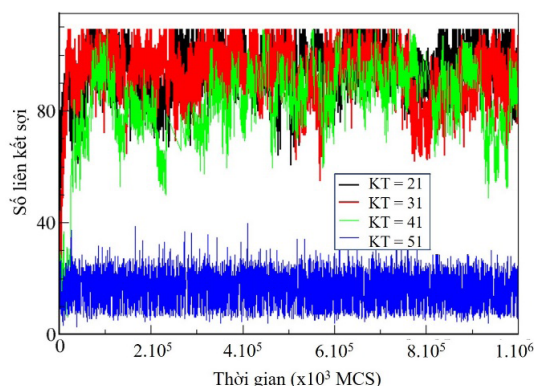
[0.45;0.57) thì τ giảm dần. Khi T/T_F có giá trị trong nửa khoảng [0.57;0.67) thì τ tăng dần. Khi $T/T_F = 0.57$ thì đạt giá trị cực tiểu.

+ Dáng điệu của đường biểu diễn sự phụ thuộc của τ vào tỉ số T/T_F phù hợp với công trình nghiên cứu của N. T. Co (N. T. Co (2022))

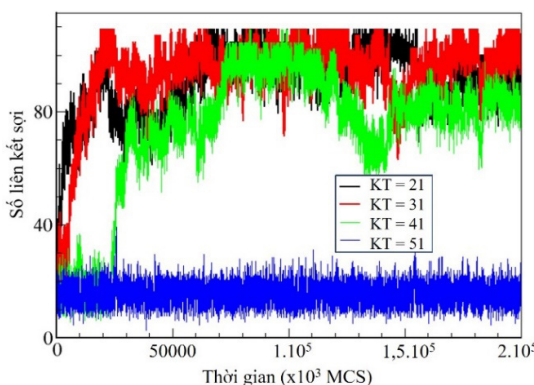
Chúng tôi chọn nhiệt độ T mà $T/T_F = 0.57$ để tiến hành khảo sát các nội dung tiếp theo.

3.2. Khảo sát nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi amyloid beta

Nhân chuyển pha chỉ xuất hiện vào cuối pha trễ của quá trình ngưng tụ sợi A β , từ đó các chuỗi polypeptide khác bám vào nhân để sắp xếp và hình thành nên cấu trúc sợi. Nói cách khác, nhân chuyển pha được xem là “mầm ngưng tụ” của quá trình tạo sợi. Do đó, muốn tính toán được nhân chuyển pha thì trước hết cần phải quan sát được sự xuất hiện của pha trễ trong đường đặc trưng chữ S của quá trình ngưng tụ sợi A β – chính là đường biểu diễn sự phụ thuộc của số lượng liên kết sợi có trong sợi A β theo thời gian ngưng tụ sợi. Để tiết kiệm tài nguyên máy tính cho việc chạy tính toán các dữ liệu khác, ở nội dung này chúng tôi chỉ ghi nhận số lượng liên kết sợi sau mỗi 10^3 (MCS).



a. Toàn bộ quá trình mô phỏng (10^9 MCS)



b. Giai đoạn đầu của quá trình mô phỏng (2.10^8 MCS)

Hình 2. Đường đặc trưng của quá trình ngưng tụ sợi protein ở các hộp mô phỏng khác nhau ở hai dải thời gian khác nhau.

Ở khảo sát này, chúng tôi cố định nhiệt độ T ở giá trị mà $T/T_F = 0.57$, rồi lần lượt thay đổi kích thước cạnh (kí hiệu là KT) của hộp mô phỏng là 21, 31, 41 và 51 bead. Hình 2 biểu thị kết quả sự phụ thuộc của số liên kết sợi có trong cấu trúc sợi A β theo thời gian mô phỏng ở các hộp mô phỏng khác nhau. Việc thay đổi kích thước hộp mô phỏng tương đương với việc chúng ta thay đổi nồng độ của protein.

Từ hình 2a, chúng tôi thấy rằng quá trình ngưng tụ sợi A β có dáng điệu hình chữ S. Để quan sát kỹ hơn được pha trễ của quá trình ngưng tụ sợi A β , chúng tôi vẽ lại đồ thị sự phụ thuộc của số liên kết sợi vào thời gian ở giai đoạn đầu của quá trình mô phỏng (khoảng 2.10^8 MCS) và kết quả thể hiện ở hình 2b. Từ hình 2b, chúng tôi rút ra một số nhận xét như sau:

+ Khi $KT = 21$ bead: không có sự xuất hiện pha trễ trong đường đặc trưng của quá trình ngưng tụ sợi (đường màu đen). Nguyên nhân được giải thích là do với hộp có kích thước là 21 bead thì nồng độ polypeptide trong hộp lúc này rất cao, dẫn đến xác suất các polypeptide liên kết với nhau để tạo thành nhân ngưng tụ để chuyển pha là rất lớn. Chúng ngưng tụ trong khoảng thời gian rất ngắn dẫn đến giai đoạn pha trễ xảy ra quá nhanh mà quá trình tính toán chưa thể ghi nhận được. Vì vậy chưa thể khảo sát chính xác được sự hình thành nhân ngưng tụ trong pha trễ đối với hộp có $KT = 21$ bead.

+ Khi $KT = 31$ bead: nồng độ polypeptide giảm dẫn đến thời gian diễn ra pha trễ được kéo dài hơn (đường màu đỏ). Tuy nhiên, pha trễ chỉ diễn ra trong thời gian rất ngắn, vào khoảng 7000.10^3 MCS.

+ Khi $KT = 41$ bead: quan sát được rõ pha trễ của quá trình ngưng tụ sợi A β với thời gian diễn ra của pha trễ vào khoảng 25000.10^3 MCS. Lúc này dáng điệu hình chữ S đặc trưng cho quá trình ngưng tụ sợi được thể hiện rõ ràng thông qua đường màu xanh lá cây. Do vậy, đây là điều kiện phù hợp cho việc nghiên cứu quá trình hình thành nhân chuyển pha trong pha trễ.

+ Khi $KT = 51$ bead: với khoảng thời gian thiết lập là 10^9 MCS thì vẫn chưa có quỹ đạo MC nào tạo được cấu trúc sợi protein. Nói cách khác, pha trễ chưa được hoàn thành xong đối với kích thước hộp mô phỏng này. Nguyên nhân có thể do khi kích thước hộp mô phỏng lớn, nồng độ polypeptide bị giảm đi đáng kể, gây khó khăn cho các polypeptide di chuyển đến gặp và liên kết với nhau để tạo thành nhân ngưng tụ trong không gian hộp mô phỏng.

Vậy khi tăng kích thước của hộp mô phỏng thì thời gian diễn ra của pha trễ được tăng lên. Nguyên nhân có thể được giải thích như sau: khi tăng kích thước của hộp mô phỏng thì nồng độ các polypeptide giảm, dẫn đến khả năng các polypeptide đến liên kết với nhau để tạo thành nhân ngưng tụ trong pha trễ sẽ giảm, đồng nghĩa rằng pha trễ sẽ phải diễn ra trong khoảng thời gian lâu hơn. Chúng tôi lựa chọn giá trị hộp mô phỏng có $KT = 41$ bead để khảo sát các nội dung tiếp theo.

Động học của quá trình tăng kích thước sợi A β được thể hiện qua phương trình sau:

$$MR_{k-1} + MR = MR_k \quad (2)$$

với MR là 1 monomer có 8 bead ở trạng thái ngẫu nhiên được gắn kết vào một oligomer sợi MR_{k-1} -- là dạng ngưng tụ trung gian có cấu trúc trật tự gồm $(k-1)$ monomer sợi A β định dạng phản song song với nhau, MR_k là sợi A β gồm k monomer sợi A β định dạng phản song song với nhau.

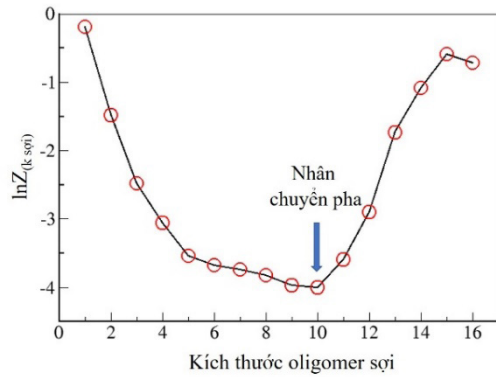
Sau khi thả 16 monomer ở trạng thái ngẫu nhiên vào một hộp mô phỏng có $KT=41$ thì trong quá trình ngưng tụ sợi protein sẽ quan sát được các trạng thái trung gian của sợi protein, nghĩa là có thể quan sát được các sợi protein được cấu tạo từ số lượng khác nhau của các monomer sợi.

Hình 3 biểu diễn sự biến đổi kích thước của các oligomer sợi có trong quá trình ngưng tụ. Giá trị khác nhau của các oligomer sợi thể hiện các oligomer sợi được cấu tạo từ số lượng khác nhau của các monomer sợi A β định dạng phản song song với nhau.

Theo nhóm của N.T. Co and M.S. Li (2012), kích thước của oligomer sợi được tính thông qua xác suất xuất hiện trạng thái oligomer có kích thước k sợi tương ứng, theo biểu thức sau: (N.T. Co and M.S. Li (2012))

$$\frac{-E_{k_{s\text{oi}}}}{k_B T} = \ln Z_{k_{s\text{oi}}} = \ln \frac{n_{k_{s\text{oi}}}}{n_{\text{tong}}} \quad (3)$$

với $n_{k_{s\text{oi}}}$ là tổng số lần xuất hiện trạng thái sợi protein được tạo thành từ k monomer sợi xếp phản song song với nhau và n_{tong} là tổng số trạng thái khả dĩ của hệ trong không gian pha



Hình 3. Sự phụ thuộc của kích thước oligomer sợi vào $\ln Z_{k_{s\text{oi}}}$

Từ hình 3, chúng tôi thấy rằng:

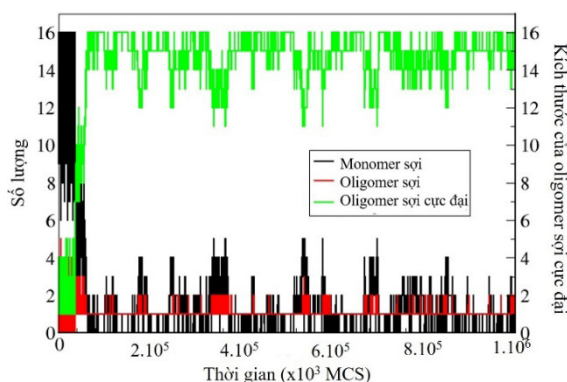
+ Ở những oligomer sợi có kích thước nhỏ $k < 10$, các oligomer sợi có kích thước càng bé thì xác suất xuất hiện càng nhiều. Nguyên nhân được giải thích như sau: ban đầu hệ mô phỏng có 16 monomer ở trạng thái co duỗi ngẫu nhiên, hệ mô phỏng cần phải có sự thay đổi năng lượng tự do để bản thân từng con monomer cuộn về dạng cấu trúc monomer sợi, dẫn đến số lần xuất hiện của các monomer sợi là nhiều nhất. Sau đó, từng monomer sợi có thể ngưng tụ với một monomer khác tạo oligomer sợi có kích thước 2, dẫn đến số lần xuất hiện oligomer sợi có kích thước 2 monomer sợi sẽ bị giảm so với trường hợp của oligomer sợi được cấu tạo từ 1 monomer sợi. Tiếp theo, từng oligomer sợi có kích thước 2 có thể ngưng tụ với một monomer ngẫu nhiên khác tạo thành oligomer sợi có kích thước 3 nên xác suất xuất hiện oligomer sợi có kích thước 3 monomer sợi bị giảm so với trường hợp của oligomer sợi được cấu tạo từ 1 hoặc 2 monomer sợi. Và quá trình như vậy diễn ra tiếp tục đến khi oligomer sợi có kích thước bằng 10. Tuy nhiên, trong quá trình này các oligomer sợi vẫn phải diễn ra quá trình cuộn và nhả cuộn một cách ngẫu nhiên do phân rã nhiệt.

+ Trạng thái mà oligomer sợi có kích thước bằng 10 có xác suất xuất hiện nhỏ nhất. Kết quả này có thể được lý giải rằng: khi oligomer sợi ở trạng thái có kích thước là 10, đây là một cấu trúc tương đối bền nhiệt nên không bị phân rã nhiệt mà nó trở thành “cấu trúc bền”, đóng vai trò như một cái “mầm” mà từ đó từng con monomer ngẫu nhiên khác đến gắn chặt vào “mầm”, ngưng tụ thành oligomer sợi có kích thước lớn hơn kích thước của “mầm” nên xác suất xuất hiện trạng thái “mầm” này là nhỏ nhất. Theo lý thuyết của quá trình ngưng tụ protein, trạng thái này được gọi là nhân chuyển pha. Nói cách khác, kích thước của nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi protein của hệ gồm 16 chuỗi polypeptide mà chúng tôi đang xét có kích thước bằng 10.

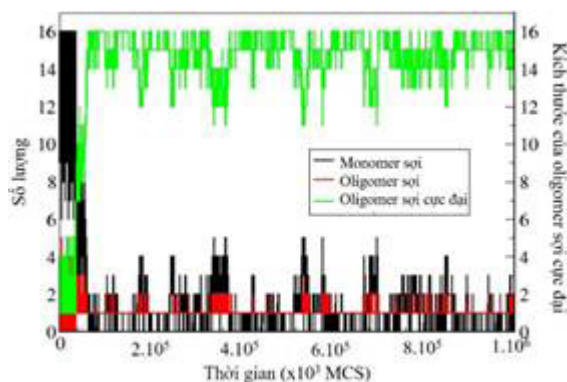
+ Ở những oligomer sợi có kích thước tương đối

lớn (ứng với $k > 10$) thì quá trình diễn ra ngược lại với quá trình của những oligomer sợi có kích thước nhỏ ($k < 10$), nghĩa là các oligomer sợi có kích thước càng tăng thì xác suất xuất hiện càng lớn. Nguyên nhân được giải thích là do lúc này, nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ đã được hình thành và nó đóng vai trò như là “mầm” có sẵn trong môi trường, các monomer còn lại trong hệ mô phỏng chỉ cần một biến đổi một lượng năng lượng tự do nhỏ thì đã có thể bám vào “mầm” để phát triển thành các oligomer sợi có kích thước lớn hơn. Theo lý thuyết nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi protein, các oligomer sợi lúc này vẫn có thể diễn ra quá trình phân rã nhiệt, tuy nhiên kích thước của oligomer sợi sau khi bị nhả cuộn phải luôn lớn hơn kích thước của nhân chuyển pha.

Cuối cùng, chúng tôi tính sự phụ thuộc của 3 đại lượng gồm: số lượng monomer sợi, số lượng oligomer sợi và kích cỡ của oligomer sợi có kích thước cực đại theo thời gian mô phỏng và kết quả được thể hiện như hình 4. Để phân tích sự biến đổi của 3 đại lượng trên vào thời gian mô phỏng, chúng tôi đã vẽ đường biểu diễn sự phụ thuộc của 3 đại lượng trên theo thời gian ở hai trường hợp là toàn bộ quá trình mô phỏng (hình 4a) và ở giai đoạn đầu của quá trình mô phỏng (hình 4b).



a. Toàn bộ quá trình mô phỏng (10^9 MCS)



b. Giai đoạn đầu của quá trình mô phỏng (2.10^8 MCS)

Hình 4. Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc của số lượng monomer sợi, oligomer sợi và kích thước của oligomer sợi cực đại ở hai dải thời gian khác nhau.

Từ hình 4b chúng tôi thấy rằng:

+ Ở giai đoạn đầu (giai đoạn A của hình 4b) của quá trình ngưng tụ sợi chủ yếu tồn tại là các monomer sợi với số lượng thuộc đoạn $[10;16]$ (đường màu đen). Đồng thời, số lượng oligomer sợi trung gian có kích thước khác nhau tăng dần trong đoạn $[0;4]$ (đường màu đỏ). Đường màu xanh lá cây trong đồ thị ở hình 4b biểu thị sự biến đổi kích thước của các oligomer sợi cực đại xuất hiện theo thời gian trong quá trình mô phỏng. Trong giai đoạn này, chúng tôi thấy rằng có xuất hiện các oligomer sợi có kích thước cực đại nằm trong đoạn $[1;5]$. Tuy nhiên, trong giai đoạn này diễn ra quá trình cuộn và nhả cuộn của sợi protein một cách ngẫu nhiên, điều này được thể hiện thông qua sự biến đổi kích thước của oligomer sợi có kích thước cực đại một cách liên tục.

+ Tiếp theo là giai đoạn B như kí hiệu trên hình 4b là thời điểm bắt đầu diễn ra quá trình hình thành nhân chuyển pha, tức là có sự xuất hiện của oligomer sợi có kích cỡ là 10.

+ Sau một quá trình biến đổi thì nhân chuyển pha được hình thành và có cấu trúc bền nhiệt đóng vai trò là “mầm” trong giai đoạn C. Với “mầm” đã được hình thành ở giai đoạn B, các monomer ngẫu nhiên khác đến bám vào “mầm” để tăng dần kích thước của mạng sợi. Kết quả này được thể hiện thông qua sự biến đổi kích cỡ của oligomer sợi có kích thước lớn nhất ở giai đoạn C thay đổi giá trị trong đoạn $[12;16]$. Đồng thời, sự biến đổi này còn thể hiện quá trình cuộn và nhả cuộn của các oligomer sợi trong giai đoạn C theo thời gian. Tuy nhiên sau khi nhả cuộn thì kích cỡ của oligomer sợi có kích thước cực đại vẫn lớn hơn kích thước nhân chuyển pha là 10. Điều này một lần nữa khẳng định rằng nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi đối với hệ mô phỏng đang nghiên cứu có kích thước 10 là hoàn toàn phù hợp với kết quả khảo sát ở phần nội dung trước.

4. KẾT LUẬN

Chúng tôi sử dụng mô hình điểm mạng của nhóm Thirumalai kết hợp với lý thuyết mô phỏng Monte Carlo và ngôn ngữ lập trình Fortran để nghiên cứu nhân chuyển pha của quá trình ngưng tụ sợi amyloid beta. Dựa vào các kết quả tính toán, chúng tôi đã mô phỏng được đường đặc trưng chữ S của quá trình ngưng tụ sợi protein. Đồng thời, chúng tôi phân tích được cơ chế của sự hình thành nhân chuyển pha, được diễn ra ngay trong pha trễ để tạo ra các oligomer sợi có kích thước đủ lớn và bền nhiệt - đóng vai trò như “mầm” để các monomer khác đến bám vào tạo thành sợi amyloid beta.

Lời cảm ơn

Chúng tôi trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ quý báu trong quá trình tính toán mô phỏng và phát triển mô hình của PhD. Truong Co Nguyen – Institute of Fundamental Technological Research Polish Academy of Sciences. Sự giúp đỡ này đã đóng góp quan trọng vào sự hoàn thiện bài báo của chúng tôi.

SIMULATION OF PHASE NUCLEATION DURING THE AGGREGATION OF AMYLOID-BETA FIBRILS

Phung Nguyen Thai Hang¹

Received Date: 09/04/2025; Revised Date: 10/06/2025; Accepted for Publication: 30/06/2025

ABSTRACT

In this study, we employ a lattice model combined with Monte Carlo simulation and the Fortran programming language to investigate phase nucleation in the amyloid-beta fibril formation process. Our findings successfully reproduce the characteristic sigmoid curve of fibril aggregation. Additionally, we analyze the nucleation mechanism during the lag phase, where thermally stable fibril oligomers of sufficient size form. These oligomers act as nucleation sites, promoting monomer attachment and ultimately leading to the formation of amyloid-beta fibrils

Keywords: amyloid beta fibril, Monte Carlo simulation, phase nucleation, the aggregation process of fibril

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chiti, F. & Dobson, C.M. (2006). Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annual Review of Biochemistry* , 75, pp.333–366.
- Co, N.T. (2022). Study of factors governing mechanism of protein aggregation by using computer simulation . Doctoral thesis. Warsaw: Institute of Physics, Polish Academy of Sciences.
- Co, N.T. & Li, M.S. (2012). New method for determining size of critical nucleus of fibril formation of polypeptide chains. *The Journal of Chemical Physics* , 137(9), p.095101.
- Lesné, S., Koh, M.T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C.G., Yang, A., Gallagher, M. & Ashe, K.H. (2006). A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* , 440(7082), pp.352–357.
- Li, M.S., Klimov, D.K., Straub, J.E. & Thirumalai, D. (2008). Probing the mechanisms of fibril formation using lattice models. *The Journal of Chemical Physics* , 129(17), p.175101.
- Li, M.S., Co, N.T., Reddy, G., Hu, C.K., Straub, J.E. & Thirumalai, D. (2010). Factors Governing Fibrillogenesis of Polypeptide Chains Revealed by Lattice Models. *Physical Review Letters* , 105(21), p.218101.
- Michaels TCT, Qian D, Šarić A, Vendruscolo M, Linse S, Knowles TPJ. (2023). Amyloid formation as a protein phase transition. *Nature Reviews Physics* , 5, pp.379–397.
- Mukherjee, S., Poudyal, M., Dave, K., Kadu, P. & Maji, S.K. (2024). Protein misfolding and amyloid nucleation through liquid–liquid phase separation. *Chemical Society Reviews*.

¹Faculty of Natural Science and Technology, Tay Nguyen University;

Corresponding author: Phung Nguyen Thai Hang; Phone:0909494072; Email: pnthang@ttn.edu.vn.

- Straub, J.E. & Thirumalai, D., (2010). Principles governing oligomer formation in amyloidogenic peptides. *Current Opinion in Structural Biology* , 20(2), pp.187–194.
- Walsh, D.M., Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Cullen, W.K., Anwyl, R., Wolfe, M.S., Rowan, M.J. & Selkoe, D.J. (2002). Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* , 416(6880), pp.535–539.