

# Амилойд-β (1-42) ба (1-43) уургийн хоорондох димер тогтоцын ялгаа: усанд молекул динамик симуляцийн хувилбар солих

Ацуши Яно<sup>a</sup>, Акисуми Окамото<sup>a</sup>, Казуяя Номура<sup>a</sup>, Шиничи Хигаи<sup>b</sup>, Нориюуки Курита<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Тояашигийн технологийн их сургууль, Инженерчлэл, компьютерийн шинжлэх ухааны тэнхим

<sup>b</sup>Муратагийн боловсруулах үйлдвэр (Co., Ltd)

БҮТЭЭЛИЙН МЭДЭЭЛЭЛ	ХУРААНГУЙ
Бүтээлийн түүх: 2014.01.01 хүлээн авсан 2014.02.07 сүүлийн хэлбэр 2014.02.15 онлайнаар түгээсэн	Бид Амилойд-β(Аβ) уургийн тогтвортой димерийн Аβ (1-42) эсвэл Аβ(1-43) пептидээр сольж усан орчинд молекул динамик симуляцийн аргаар тогтворжилтыг судалсан. Аβ(1-43) димер дэх нэг мономерийн C-терминалийн Thr43 нь Arg5-тай устөрөгчийн холбоос үүсэн цагираг хэлбэрийн бүтэц тогтсон боловч Аβ(1-42)-т ийм устөрөгчийн холбоос үүсээгүй. Аβ уургийн фибрилл дотогш хумигдан энэхүү тогтоцийг үүсгэсэн хэмээн таамагласан. Мөн бид ижил төсөөтэй холбоосуудыг шинжилсэн ба Аβ-ийн мономерүүдийн хоорондох өвөрмөц харилцан үйлчлэлийг үүсгэж, димерчлэхэд нөлөөлж буй аминхүчил нэг бүрийн молекулын орбиталыг тодорхой болгох тооцоолол хийсэн. © 2014 Elsevier B.V. Бүхэрх хуулиар хамгаалагдсан

## 1. Удиртгал

Альцхаймерийн өвчин (АӨ) нь олдмол сэтгэцийн хүнд өвчинүүдийн нэг ба тархин дахь Амилойд-β (Аβ) уургийн агууламж болон хөгжилөөс хамаардаг. Амилойд уургууд нь (amyloid precursor protein - APP) задархад β- болон γ-secretase Аβs үүсгэдэг. Иймд APP-ийн өөр өөр хэсгүүдэд γ-secretase бий болсоноор харилцан адилгүй урттай олон төрлийн Аβs үүсдэг. Эдгээр Аβs дотор Аβ(1-40) ба Аβ(1-42) ихээхэн түгсэн байдаг. Альцхаймерийн өвчинтэй хүмүүсийн тархин дахь Аβ(1-42)-ийн хэмжээ Аβ (1-40)-ээс маш их өмнөх судалгаанууд баталсан бөгөөд Аβ(1-42) нь Аβ(1-40)-ээсээ илүү хуримтлагдах чадвартай байдаг. Альцхаймерийн өвчины үед гарах гол эмгэг нь Аβ стархинд хуримтлагдан мэдрэлийн эсүүд үхэх шалтгаан болдог. Аβ хуримтлагдах механизмийг тайлбарлахад Аβs-үүдийн хоорондох гидрофобик харилцан үйлчлэлээр хуримтлал нийлээд тогтворждог учир нь Аβ уураг олон гидрофобик амин хүчил агуулдаг. Аβs-ийн хуримтлалын дүнд β-шийт бүхий тогтворжсон хоёрдогч бүтэц үүсдэг.

Нөгөө талаар сүүлийн үеийн судалгаагаар 43 амин хүчил агуулсан Аβ(1-43) нь мэдрэлийн хүчтэй хорую чанартай бөгөөд Аβ(1-42)-ээс илүү хуримтлагдах чадвартай болох нь нотлогдсон. Аβ(1-40), Аβ(1-42) ба

Аβ(1-43) уургийн хуримтлагдах чадвар болон β-шийт тогтоц үүсгэх холбоосалинд нь бий болхыг тиофлавин нэгдэл ашиглан судалсан. Үр дүнгээс хархад Аβ(1-43) хамгийн их хуримтлагдах чадвартай ба Аβ-ийн цөм хэсэгт хуримтлал илүү явагддаг онцлогилэрсэн. Тиймээс Аβ (1-42) ба Аβ (1-43) хоорондох гол ялгаа нь зөвхөн пептидийн C-терминал дахь Thr43 бөгөөд тайлбарлахад хүндрэлтэй учир нь Аβ (1-42)-рүү Thr43 нэмэгдсэнээр Аβ (1-43)-ийн хуримтлалын механизмд нөлөөлдөг ба хуримтлагдах чадварийг их хэмжээгээр нэмэгдүүлдэг. Энэхүү судалгаанд Аβ(1-42) ба Аβ(1-43) уургийн хуримтлагдах механизмийн ялгааг тайлбарлах эхний алхам болно, бид молекул динамик симуляцийн хувилбар солих (REMD) аргаар усан орчинд Аβ(1-42) болон Аβ(1-43) уургийн тогтсон димерүүдийн тогтвортой бүтцийг судалсан. Үүнээс гадна, димерийн хамгийн тогтвортой бүтцийг молекулын орбитал нэг бүрчлэн тооцож тодорхойлсон ба мономерүүд хооронд өвөрмөц харилцан үйлчлэлийг электроны түвшинд шинжилсэн. Симуляцийн үр дүнд үндэслэн Аβ(1-42) димер бүтцэд Thr43 нэмэгдэхэд үүсэх эффект атомын электроны төвшинд тодруулсан. Үр дүнг Аβ(1-43) болон Аβ(1-42) уургуудын хувьд хуримтлалын эхний шатыг тайлбарлахад хэрэгтэй байдаг.

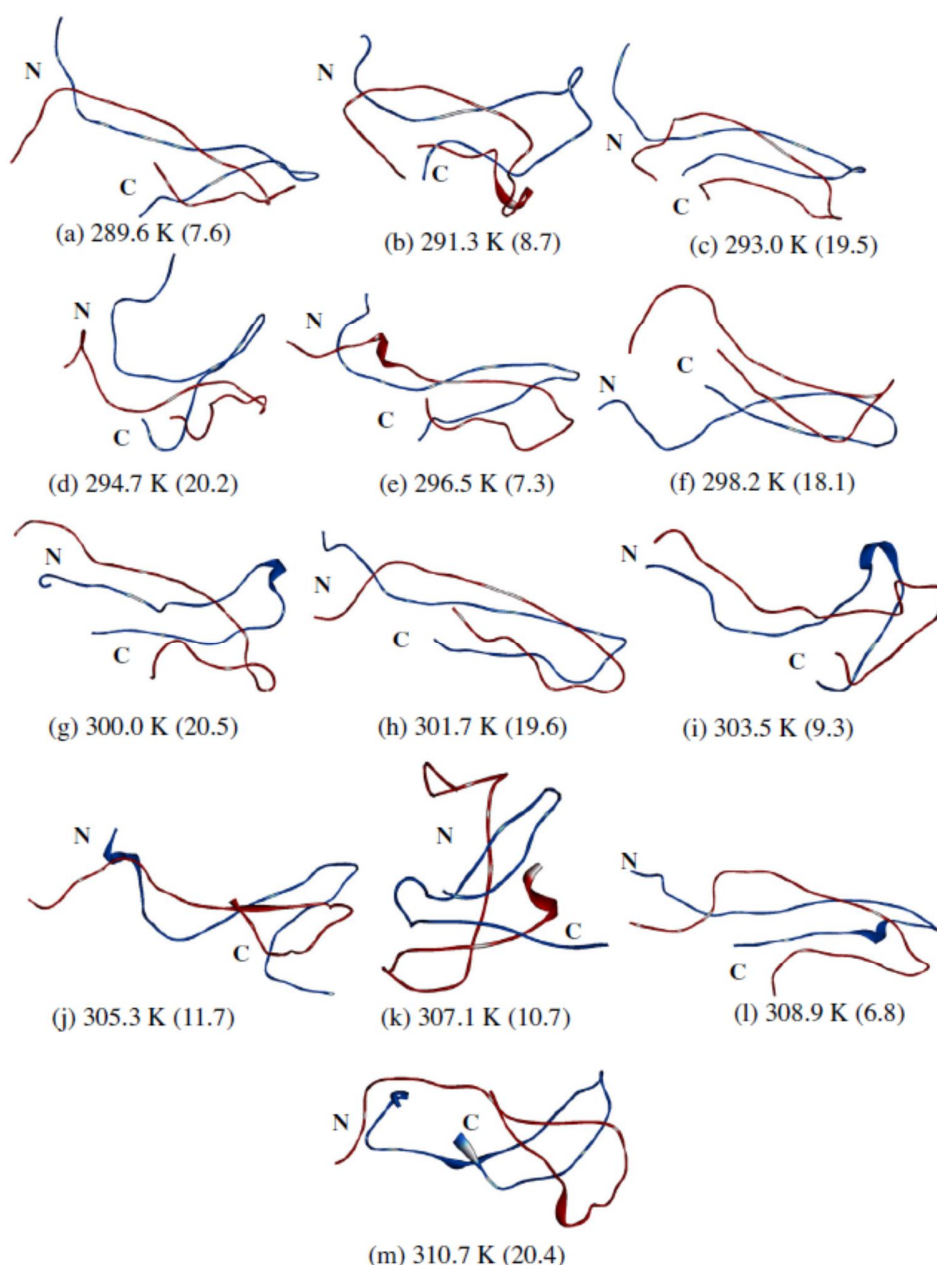
## 2. Молекул симуляцийн бүрдэл

### 2.1 $\text{A}\beta(1-43)$ ба $\text{A}\beta(1-42)$ димерын усан орчин дахь молекул динамик симуляци

$\text{A}\beta(1-42)$  димерийн тогтоц хараахан туршилтаар тодорхойлогдоогүй боловч  $\text{A}\beta(1-42)$  мономерын олон тогтоцуудыг туршилтаар болон молекул динамикийн аргаар гаргаж авсан. Түүнчлэн бид  $\text{A}\beta$  уургийн фибриллүүдын бүтцийг ЦСР-аар тодорхойлсон (PDB ID:2LMN) бөгөөд зэргэлдээ хоёр  $\text{A}\beta$  мономерээс REMD симуляцаар  $\text{A}\beta(1-42)$  ба  $\text{A}\beta(1-43)$  димерүүдийн анхны бүтцийг гаргаж авахдаа молекул симуляцийн GROMACS программ хэрэглэсэн. Бидний өмнөх REMD симуляцийн хувьд  $\text{A}\beta(1-42)$  мономерийн тогтвортой бүтцийг тодорхойлоход уумалын усны молекул чухал ач холбогдолтой болхыг илрүүлсэн. Түүнчлэн одоогийн  $\text{A}\beta$  димерийн REMD симуляцийн уусмалд усны молекул яг тодорхой хэмжээгээр агуулагдсан.  $176,7 \times 71,7 \times 37,4 \text{ \AA}$  хэмжээтэй устай саванд  $\text{A}\beta$  димер оруулсан ба димерийн хэмжээнээс хоёр дахин их буюу 15433 усны молекулууд димерийг бүрхсэн байдлаар байрлуулсан. Димер бүхий уусмалын бүтцийг GROMACS-ын классик молекулын механизм (MM) аргаар хийгдсэн. Үүнээс гадна устай савны хэмжээ болон термодинамикийн тэнцвэрийг тодорхойлохдоо тогтмол температур (300K) ба даралтанд (1амт) молекул динамикийн симуляцийг 1 нс хугацаанд явуулсан. Дээр нь MM болон МД симуляцийн гүйцэтгэхдээ FF99SB хүчний орон болон TIP4P-Ew усны молекулын загварыг хослуулан хэрэглэсэн учир нь өмнөх REMD тооцоололд хүчний орон болон усны хослолоор  $\text{A}\beta(21-30)$  уусмалын бүтцэд цогц боловсруулалт

хийж болохыг харуулсан бөгөөд сайнтар тохирсон ЦСР-ийн өгөгдөл байх шаардлагатай.  $\text{A}\beta$  димерын тогтвортой бүтцийг илүү өргөн хүрээнд эмх цэгцтэй судлах шаардлагатай бөгөөд REMD симуляци нь 52 хувилбартай, тогтмол эзлэхүүнд 50 нс-ийн турш гүйцэтгэсэн ба нийт МД симуляцийн нийт хугацаа 2,6 мкс болно. 52 хувилбарын температурыг 270,0-аас 310,0 K хүртэл экспоненциал түгэлтээр тогтоосон учир нь түгэлтээр хийх нь хувилбар солилцох магадлал 18% хүрдэг. Молекул динамик симуляцын алхамын хугацааг 2 фс-ээр авсан ба пептид дэх болон усны молекулын устөрөгчийн атомуудын холбоосын уртыг LINCS болон SETTLE алгоритмуудыг ашиглаж тогтоосон. Леннард-Жонсын харилцан үйлчлэлийн тооцоолохдоо бөөмсийн хоорондох зайг  $10 \text{ \AA}$ , 10 алхам бүрийг нэгтгэн жагсаалтыг шинэчлэн бэлтгэдэг. Цахилгаан статик харилцан үйлчлэлийг хол зайд тооцоолохдоо бөөмсийн торон сүлжээ буюу Edward-ийн аргыг хэрэглэсэн. Системийн дулаан хадгалагдах үүднээс хольцын системийг тогтмол температурт байлгах Nose-Hoover аргыг ашигласан. REMD симуляцийн хувьд өмнө дурдсан нөхцөлийг ашигласан нь өмнөх REMD симуляциар гаргаж авсан үр дүнг туршилтийн үр дүнтэй жишиж гаргасан.

13 хувилбар молекул динамикаас авсан зурагт харгалзах температурын муж 289,6-аас 310,7 K,  $\text{A}\beta$  димер агуулсан тогтвортой тогтоцыг гаргахдаа төлөөлүүлэх бүтцүүдээс хамгийн бага потенциал энергитэй бүтцийг сонгосон. Эдгээр бүтцүүд нь GROMACS дахь MM-оптимизацийн алгоритм ашиглан усан орчинд тодорхойлсон. Эцэст нь 13  $\text{A}\beta$  димер агуулсан тогтвортой тогтоцыг гаргаж авсан.



**Зураг 1.** 13 хувилбарын MD траекторуудаас сонгосон Aβ(1-42) хольцын бүтцүүдэд харгалзах температурын муж 289,6-аас 310,7 K хооронд байсан. Бага хаалтанд REMD симуляцийн дүнд бий болсон оптимал бүтэц ба анхны бүтцийн хоорондох квадратлаг дундаж хазайлт. Нэгдүгээр мономерийг улаан харин хоёрдугаар мономерийг цэнхэр өнгөөр харуулсан бөгөөд C- болон N-терминалуудыг харгалзан C ба N-ээр тэмдэглэсэн.

## 2.2 Aβ (1-42) болон Aβ (1-43) димер агуулсан хольцийн хэсэг нэг бүрийн молекул орбиталын тооцоолол

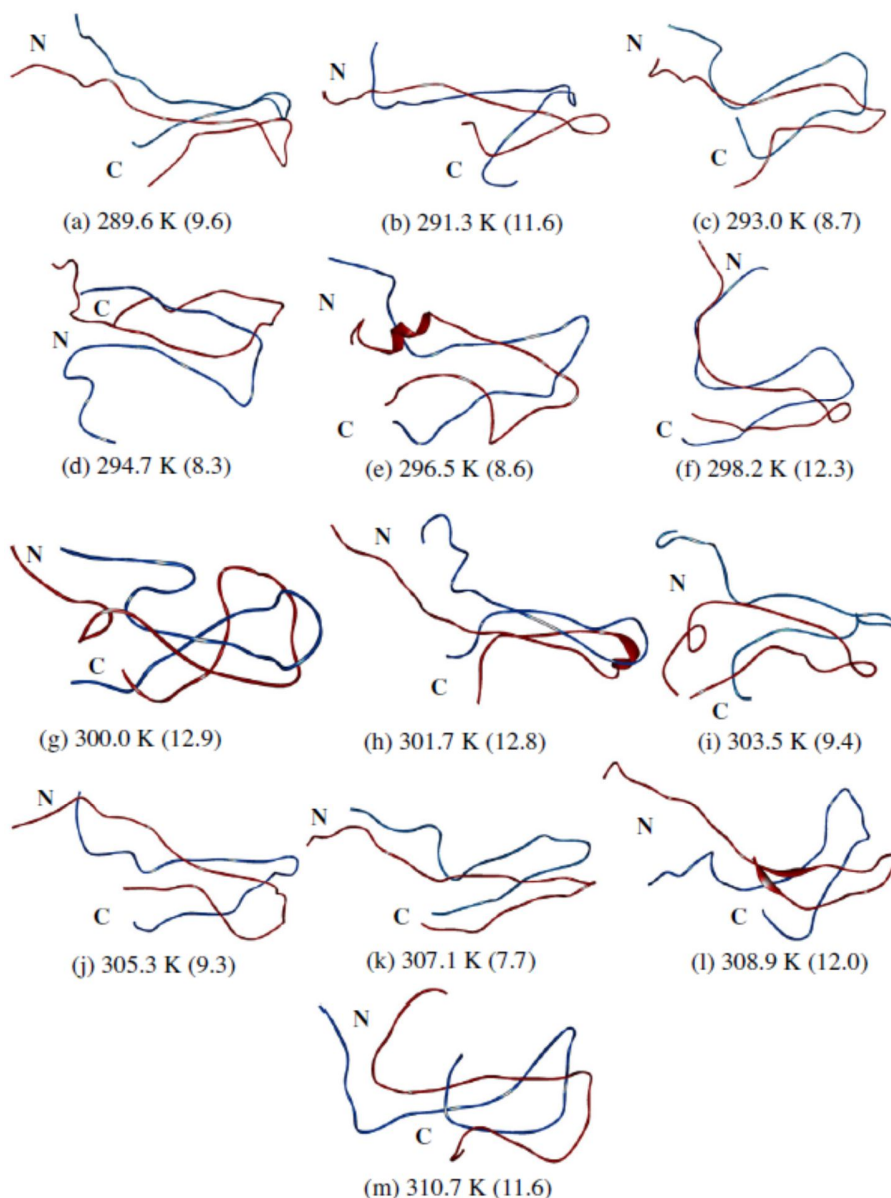
Классик REMD ба MM симуляциар гаргаж авсан тогтвортой тогтоцууд дундаас хамгийн тогтвортой тогтоцыг тодорхойлохдоо нийт энергийг өндөр нарийвчлалтай гаргах шаардлагатай байдаг. Классик MM арга өөр өөр тогтоцтой бүтцүүд дотроос харьцангуй тогтворжилтыг зөв тодорхойлж

чаддаггүй учир нь MM аргын хүчний орон тогтоцоос хамааралгүй тогтмол байдаг. Иймээс бид MM аргаар тогтоогдсон Aβ димерүүдийн нийт энергийг үнлэхдээ (FMO) хэсэгчилсэн молекулын орбитал аргын нэг бүрчлэн MP2/6-31G тооцооллоор тодорхойлсон. холцын Aβ димерүүдийн тогтвортой тогтоцын бүрийн нийт энергийг үндэслэн электроны энергийн төвшин тодорхойлсон. FMO тооцооллыг гүйцэтгэхдээ ABINIT-MP Ver.6.0 программ хэрэглэсэн. Aβ димер

бүхий хольцод 1151 усны молекулыг тооцож үзсэн димер тогтоцын тогтворжилтонд холцын усны молекул хэрхэн нөлөөлж буйг тайлбарласан.

FMO тооцоололд товлосон молекулаа “fragment” хэмээх нэгжид хуваасан ба товлосон молекулын цахилгаан шинж чанарыг мономер болон димер дэх фрагментүүдийн цахилгаан шинж чанараас ойролцоогоор тооцоолсон. фрагментүүдийн хоорондох тодорхой харилцан үйлчлэлийг FMO

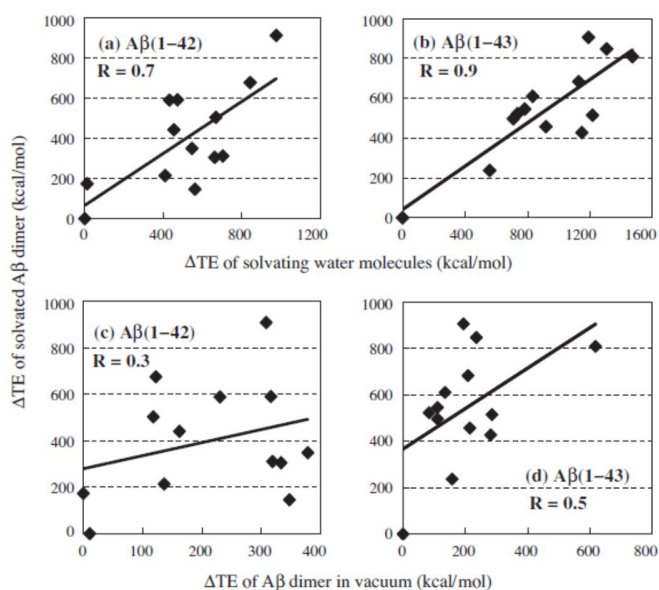
тооцооллоор тогтоосон харилцан үйлчлэлийн энергээс судалсан. Одоогийн FMO аргад A $\beta$  уургийн амин хүчил болон усны молекул бүрийг фрагмент шиг тооцоолсон учир нь фрагментчилсаны дүнд холцийн усны молекул болон A $\beta$  уургийн амин хүчлүүдийн хоорондох харилцан үйлчлэлийн энергийг тодорхойлох боломж олгодог. Иймээс A $\beta$  димерийн тогтворжилтонд усны молекул болон A $\beta$  уургийн амин хүчил бүр чухал хувь нэмэр оруулдаг болохыг FMO тооцооллоор тодорхойлдог.



**Зураг 2.** 13 хувилбарын MD траекторуудаас сонгосон A $\beta$ (1-42) хольцын бүтцүүдэд харгалзах температурын муж 289,6-аас 310,7 K хооронд байсан. Бага хаалтанд REMD симуляцийн дүнд бий болсон оптимал бүтэц ба анхны бүтцийн хоорондох квадратлаг дундаж хазайлт. Нэгдүгээр мономерийг улаан харин хоёрдугаар мономерийг цэнхэр өнгөөр харуулсан бөгөөд C- болон N-терминалуудыг харгалзан C ба N-ээр тэмдэглэсэн.

**Хүснэгт 1.** Аβ(1-42) ба Аβ(1-43) димер агуулсан хольцын нийт энерги (TE, kcal/mol) GROMACS программын классик ММ аргаар димерүүдийг вакуумд тодорхойлсон ба молекулын орбиталыг MP2/6-31G алгоритмаар тодорхойлсон.

Temperature (K)	Aβ(1-42) dimer				In vacuum	
	GROMACS		FMO		FMO	
	TE	ΔTE	TE	ΔTE	TE	ΔTE
289.6	-220074.1	0.0	-74792906.1	503.2	-19800924.2	117.8
291.3	-219861.6	212.5	-74793195.3	214.0	-19800905.7	136.3
293.0	-219787.2	286.8	-74793263.4	145.9	-19800694.7	347.3
294.7	-219833.3	240.7	-74792968.3	441.0	-19800880.2	161.8
296.5	-219542.3	531.8	-74792734.0	675.3	-19800920.0	122.0
298.2	-219473.6	600.5	-74792499.7	909.6	-19800733.8	308.2
300.0	-219350.4	723.6	-74793098.4	310.9	-19800723.1	318.9
301.7	-219347.7	726.4	-74793060.9	348.4	-19800663.8	378.2
303.5	-219185.8	888.3	-74792819.0	590.3	-19800725.9	316.1
305.3	-219304.8	769.3	-74792820.3	589.0	-19800811.9	230.1
307.1	-218760.4	1313.6	-74793409.3	0.0	-19801031.3	10.7
308.9	-219109.3	964.8	-74793104.4	304.9	-19800708.8	333.2
310.7	-219063.0	1011.1	-74793236.1	173.2	-19801042.0	0.0
Aβ(1-43) dimer						
	GROMACS		FMO		FMO	
	TE	ΔTE	TE	ΔTE	TE	ΔTE
289.6	-210760.8	0.0	-75245229.0	515.0	-20252979.6	285.6
291.3	-210568.5	192.3	-75244935.1	808.9	-20252647.0	618.1
293.0	-210491.3	269.5	-75245061.2	682.9	-20253056.6	208.5
294.7	-210570.8	190.0	-75245286.9	457.2	-20253050.4	214.8
296.5	-210487.9	272.9	-75245507.1	237.0	-20253107.4	157.8
298.2	-210250.7	510.1	-75244838.5	905.5	-20253071.0	194.2
300.0	-210275.8	485.0	-75245744.1	0.0	-20253265.1	0.0
301.7	-210374.5	386.3	-75244897.1	847.0	-20253029.9	235.3
303.5	-210068.6	692.3	-75245247.7	496.4	-20253154.7	110.5
305.3	-210142.0	618.8	-75245198.8	545.2	-20253154.9	110.2
307.1	-209988.6	772.2	-75245316.5	427.5	-20252983.6	281.5
308.9	-209802.1	958.7	-75245221.7	522.4	-20253181.2	83.9
310.7	-209899.0	861.8	-75245134.0	610.1	-20253130.1	135.1



Зураг 3. Усны молекул болон Аβ димерийн хоорондох корреляци (а ба б) бөгөөд вакуум дахь Аβ димер болон усан орчинд байгаа Аβ димерийн хоорондох нийт энергийн корреляци (с ба д). Нийт энергийг FMO аргаар нэг бүрчлэн тодорхойлсон.

### 3. Үр дүн ба хэлэлцүүлэг

#### 3.1 Хольцын Аβ (1-42) болон Аβ (1-43) димерийн тогтвортой тогтоц

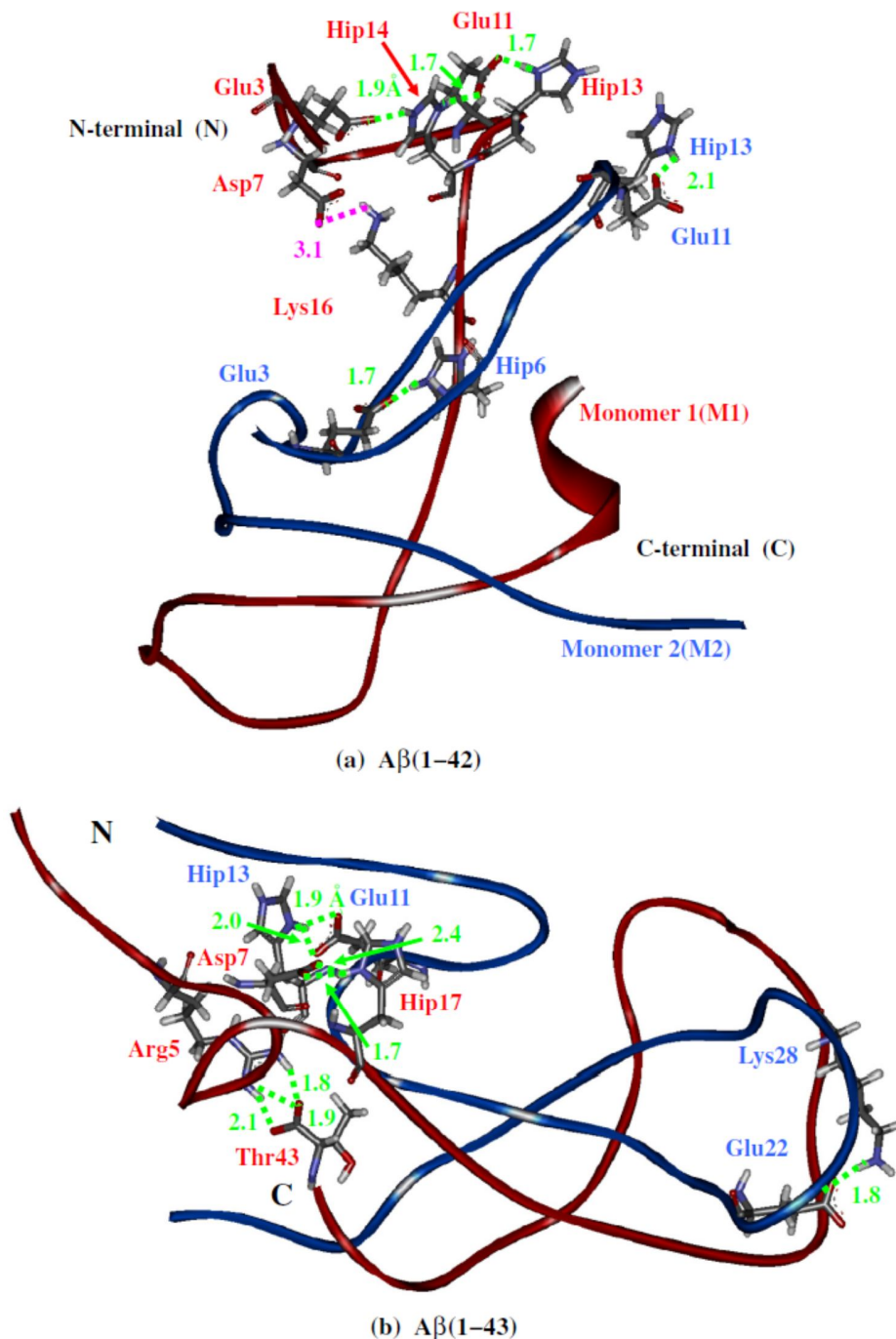
Тодорхойлогдсон 13 бүтцийн молекул динамикаас авсан зураг 289,6-аас 310,7 К температурын муж

харгалзана. Эдгээр бүтцүүдийг усан орчинд ММ аргаар бүрэн тогтоосон. Аβ (1-42) ба Аβ (1-43) тогтоогдсон бүтцийг Зураг 1 ба 2-г харьцуулан үзүүлсэн. Арван гурван бүтцийн ялгааг тодруулахын тулд REMD симуляцид оруулсан анхны болон тогтоогдсон бүтцүүдийн хоорондох



квадратлаг дундаж хазайлтыг шинжилсэн ба хаалганд эдгээр утгуудыг харуулсан.  $A\beta(1-42)$  димерт квадратлаг дундаж хазайлт 7,3-аас 20,5Å харин  $A\beta(1-43)$  димерийн квадратлаг дундаж хазайлт 7,7-аас 12,9Å учир  $A\beta(1-42)$  димерийн хувьд

бүтцийн өөрчлөлт илүү их явагдсан байна. Хольцын  $A\beta(1-42)$  ба  $A\beta(1-43)$  димерийн тогтвортой тогтоцыг REMD симуляцаар өргөн судалсан байдлыг зураг 1 ба 2-т үзүүлсэн.



**Зураг 4.** Нэг бүрчлэн FMO тооцооллоор хольц дахь хамгийн тогтвортой тогтоц  $A\beta(1-42)$  (a) болон  $A\beta(1-43)$  (b) димерийг тодорхойлсон. Мономер1 ба 2-ийг улаан ба цэнхэр өнгөөр үзүүлсэн бөгөөд устөрөгчийн холбоос ба цахилгаан статик харилцан үйлчлэлийг ногоон ба ягаан тасархай зураасаар дүрсэлсэн.

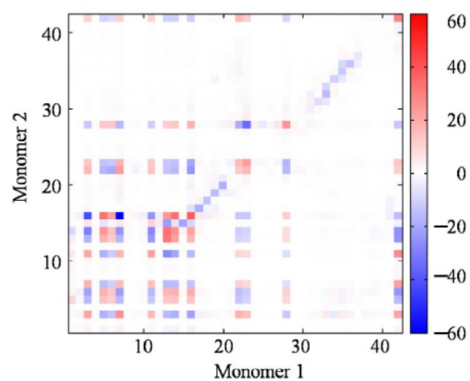
FMO тооцооллын MP2/6-31G аргаар  $A\beta$  димерийн 13 тогтоц бүрийн нийт энергийг тодорхойлж хамгийн тогтвортой димерийг тогтоосон. Хүснэгт

1-д FMO аргаар тогтоосон нийт энергийг бөгөөд GROMACS программын классик MM аргаар тогтоосон нийт энергитэй харьцуулсан жагсаалт

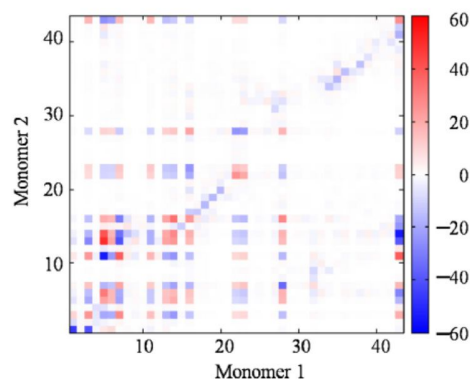
байгаа. Классик ММ тооцооллоор тогтоогдсон бүтцүүд дотроос 289,6 К температурт харгалзах  $A\beta(1-42)$  болон  $A\beta(1-43)$  димер хоёулаа хамгийн тогтвортой бүтэц болох нь батлагдсан. Нөгөө талаас нэг бүрчлэн тооцоолох FMO аргаар 500 ккал/моль орчим бага тогтвортой бүтцүүдийг хамгийн тогтвортой бүтцүүдтэй харцуулсан. Иймээс хольцын  $A\beta$  димерийн янз бүрийн тогтоцууд дотор харьцангуй тогтвортой бүтцийг тогтоохын тулд одоогийн FMO тооцооллоор нэг бүрчлэн молекулийн орбиталыг үнэн зөв үнэлэх шаардлагатай. Хүснэгт 1-ээс хархад  $A\beta(1-42)$  димерийн тогтоцуудаас хамгийн тогтвортой, 307,1 К температуртай хувилбар (Зураг 1h) бөгөөд бусад тогтоцуудаас илүү тогтвортой, нийт энерги хамгийн бага 146 ккал/моль байна. Харин  $A\beta(1-43)$  димерийн хувьд (Зураг 2g) 300,0 К температурт харгалзах хувилбар нийт энерги хамгийн бага 237 ккал/моль бөгөөд бусад тогтоцуудаас илүү тогтвортой гарсан.

**Хүснэгт 2.** Зураг 4 а ба б үзүүлсэн  $A\beta(1-42)$  болон  $A\beta(1-43)$  димер бүхий хольц дахь мономерүүдийн хоорондох харилцан үйлчлэл мономер 1 болон мономер 2 дахь амин хүчлүүдийн хоорондох харилцан үйлчлэлийн энерги ХҮЭ (ккал/моль) ба ялгаа (Å).

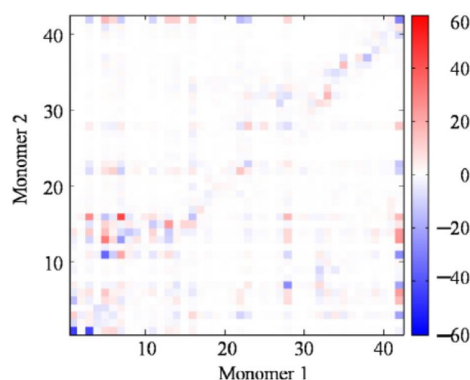
Амин хүчил		$A\beta(1-42)$		$A\beta(1-43)$		$\Delta XY\dot{E}$
M1	M2	Ялгаа	ХҮЭ	Ялгаа	ХҮЭ	
Asp1	Asp1	9,7	-1,1	2,1	-46,7	-45,6
Glu3	Asp1	19,0	3,1	5,6	-40,6	-43,7
Arg5	Glu11	18,2	-18,4	4,2	-54,1	-35,7
Ala42	Ala42	13,3	28,7	10,5	-0,9	-29,6
Lys28	Asp7	42,6	-7,8	9,4	-35,2	-27,4



(a)  $A\beta(1-42)$  dimer

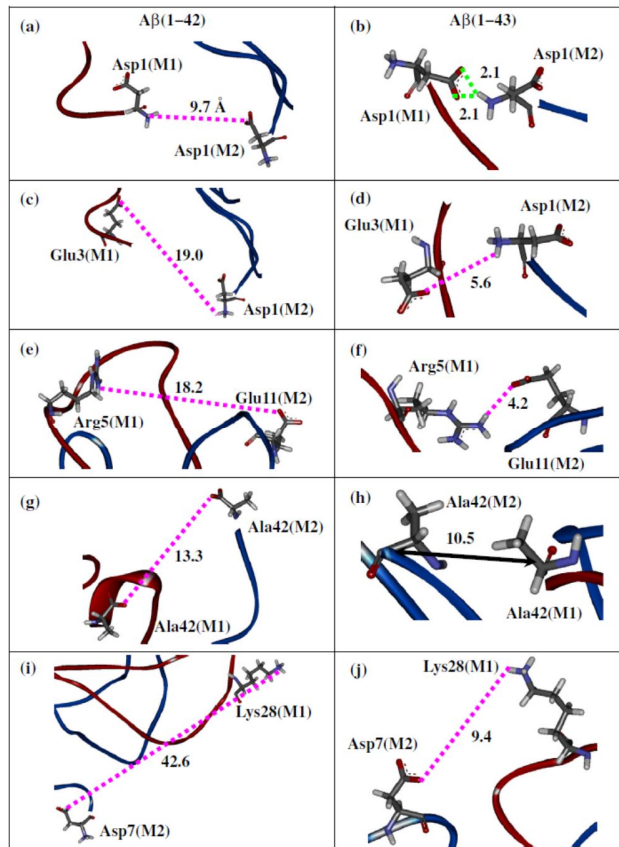


(b)  $A\beta(1-43)$  dimer



(c)  $A\beta(1-43)$  dimer -  $A\beta(1-42)$  dimer

**Зураг 5.**  $A\beta$  димер хольц дахь мономер 1 ба мономер 2-ын амин хүчлүүдийн хоорондох харилцан үйлчлэлийн энерги (ккал/моль). (a)  $A\beta(1-42)$ , (b)  $A\beta(1-43)$ , (c) а ба б-ийн хоорондох ялгаа.



**Зураг 6.** Аβ (1-42) ба Аβ (1-43) димер бүхий хольцд буй мономер 1 (M1) ба мономер 2 (M2) дахь амин хүчлүүдийн хоорондох харилцан үйлчлэлийн бүтэц ба ялгаа (Å). Устөрөгчийн холбоосыг ногоон харин цахилгаанстатик харилцан үйлчлэлийг ягаан тасархай зураасаар дүрсэлсэн. Зураг 6h-д мономер 1 ба 2-ын Ala42 амин хүчлийн C<sub>α</sub> атомуудын хоорондох зайг сумаар харуулсан.

#### 4. Дүгнэлт

Энэхүү судалгаанд бид сүүлийн үеийн туршилтаар Аβ(1-43) нь Аβ(1-43)-ээс илүү агшиж хумигдах чадвартай буйг тогтоосон бөгөөд Аβ(1-42) ба Аβ(1-43) димерүүдийн тогтвортой тогтоцуудыг усан орчинд классик REMD симуляцаар судалсан. Тухалбал нэг бүрчлэн шалгах FMO тооцооллоор усан орчинд эдгээр димерүүдийн хувьд Аβ мономерүүдийн хоорондох тодорхой харилцан үйлчлэл болон ижил төсөөтэй холбоосуудыг судалсны дүнд дараах хэдэн дүгнэлтүүдийг гаргасан.

- I. Аβ(1-43) димер бүхий хольц дахь мономерийн Thr43 болон Arg5 амин хүчлүүдийн хооронд устөрөгчийн холбоосоор цагираг хэлбэрийн тогтоц бий болсныг тогтоосон.

II. Аβ(1-43) димер бүхий хольц дахь мономерт устөрөгчийн холбоос үүсээгүй бөгөөд мономерүүрд харьцангуй уян харимхай тогтоц үүссэн.

III. Аβ(1-42) болон Аβ(1-43) димерүүдийн тогтворжилт хольцын усны молекулуудаас шууд шалтгаалдаг болохыг илрүүлсэн.

IV. Аβ(1-43) димер дахь холбоосын энерги Аβ(1-42) димерээс илүү байна.

Тиймээс Аβ(1-42) уургийн C-терминальд нэмсэн Thr43 амин хүчил мономерийн тогтоцод шууд нөлөөлсний дүнд Аβ(1-43) мономерт цагираг хэлбэрийн чанд тогтоц үүссэн. Энэ тогтоц нь Аβ уургийн фибрилл дотогш хумигдан энэхүү тогтоцийг үүсгэсэн.