

## NGHIÊN CỨU TƯƠNG TÁC CỦA HỢP CHẤT CID 16040294 VỚI AMYLOID BETA BẰNG PHƯƠNG PHÁP DOCKING

Huỳnh Thị Ngọc Thanh<sup>1</sup>, Nguyễn Quốc Thái<sup>2\*</sup> và Bùi Văn Thắng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Trung tâm Thực hành - Thí nghiệm, Trường Đại học Đồng Tháp

<sup>2</sup>Khoa Sư phạm Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Đồng Tháp

<sup>3</sup>Phòng Đào tạo, Trường Đại học Đồng Tháp

\*Tác giả liên hệ: [nqthai@dthu.edu.vn](mailto:nqthai@dthu.edu.vn)

Lịch sử bài báo

Ngày nhận: 05/7/2021; Ngày nhận chỉnh sửa: 31/8/2021; Ngày duyệt đăng: 28/11/2021

### Tóm tắt

Giả thuyết amyloid thừa nhận rằng bệnh Alzheimer là bệnh liên quan đến quá trình tích tụ của peptide amyloid beta ( $A\beta$ ) trong não ở ngoại bào. APP (Amyloid Precursor Protein) bị kích thích và bị cắt bởi các enzyme  $\beta$ -secretases và  $\gamma$ -secretases để tạo nên chuỗi  $A\beta$ . Trong đó  $A\beta_{42}$  thì độc tính hơn  $A\beta_{40}$  và là nguyên nhân gây chết tế bào thần kinh. Sử dụng phương pháp mô phỏng docking, nghiên cứu sự tương tác của CID 16040294 (GVD) với các sợi  $A\beta_{42}$ . Kết quả cho thấy rằng CID 16040294 (GVD) tương tác mạnh với các sợi  $A\beta_{42}$ , tương tác tốt nhất với cấu trúc sợi 2MXU và tương tác không liên kết có vai trò quan trọng hơn liên kết hydrogen trong trạng thái ổn định của cấu trúc thụ thể-phối tử. Từ kết quả cho thấy rằng hợp chất GVD là chất tiềm năng điều trị bệnh Alzheimer.

**Từ khóa:** Amyloid beta, bệnh Alzheimer, năng lượng liên kết, phương pháp docking.

---

## STUDYING THE INTERACTION OF CID 16040294 COMPOUND WITH BETA AMYLOID BY DOCKING METHOD

Huynh Thi Ngoc Thanh<sup>1</sup>, Nguyen Quoc Thai<sup>2\*</sup>, and Bui Van Thang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IT and Lab Center, Dong Thap University

<sup>2</sup>Department of Natural Sciences Teacher Education, Dong Thap University

<sup>3</sup>Academic Affairs Office, Dong Thap University

\*Corresponding author: [nqthai@dthu.edu.vn](mailto:nqthai@dthu.edu.vn)

Article history

Received: 05/7/2021; Received in revised form: 31/8/2021; Accepted: 28/11/2021

### Abstract

The amyloid hypothesis admits that the Alzheimer's disease etiology is associated with self-assembly of amyloid beta ( $A\beta$ ) peptides inside the brain. The  $A\beta$  peptides are produced by proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein (APP) by  $\beta$ -secretase and  $\gamma$ -secretase. Among  $A\beta_{42}$  is more toxic than  $A\beta_{40}$  and is the cause of neuronal cell death. Using docking simulation, the interaction of CID 16040294 (GVD) with  $A\beta_{42}$  fibrils was investigated. The results show that CID 16040294 (GVD) strongly interacts with  $A\beta_{42}$  fibrils, interacts best with the 2MXU fibril structure, and the non-binding interaction plays a more important role than Hydrogen bonding in the steady state of the receptor-ligand conformation. From these results, we propose that GVD compound is a potential compound to treat Alzheimer's disease.

**Keywords:** Amyloid beta, Alzheimer's disease, binding free energy, docking method.

DOI: <https://doi.org/10.52714/dthu.12.2.2023.1031>

Trích dẫn: Huỳnh Thị Ngọc Thanh, Nguyễn Quốc Thái và Bùi Văn Thắng. (2023). Nghiên cứu tương tác của hợp chất CID 16040294 với amyloid beta bằng phương pháp docking. *Tạp chí Khoa học Đại học Đồng Tháp*, 12(2), 44-49.

## 1. Mở bài

Bệnh Alzheimer (AD) là một bệnh phổ nhất liên quan đến bệnh thần kinh (Wilson và *cs.*, 2012). Các nghiên cứu lâm sàng khẳng định rằng AD là quá trình làm suy giảm trí nhớ, ngôn ngữ và các chức năng nhận thức khác (Nasica-Labouze và *cs.*, 2015). AD là bệnh gây chết người đứng thứ 6 ở Mỹ và tổng chi phí cho việc điều trị AD và những bệnh liên quan đến thần kinh ước tính lên tới 226 tỉ USD trong năm 2015 (Alzheimer's, 2015). Đây thực sự là một gánh nặng rất lớn của xã hội.

Đã có nhiều chiến lược khác nhau được đề xuất để xác định khả năng điều trị, chống lại AD. Các phương pháp điều trị AD hiện nay có thể chia thành nhiều loại khác nhau, điều này phụ thuộc vào các đặc tính hóa học và vật lý học, cũng như các thụ thể điều trị chúng. Các phân tử nhỏ, những khoáng chất chelator, những peptide ngắn và những hợp chất khác đã được kiểm chứng có khả năng tác dụng tích cực cho việc điều trị AD (Huy và *cs.*, 2013).

Phải thừa nhận rằng, mặc dù được quan tâm nghiên cứu trong suốt nhiều thập niên, nhưng vẫn chưa tìm ra các thuốc có tác dụng điều trị AD vẫn là một thách thức cho các nhà khoa học. Hiện tại có khoảng hai mươi giả thuyết về cơ chế liên quan đến AD (Herrup, 2015), nhưng các minh chứng thực nghiệm tập trung nhiều vào giả thuyết amyloid (Hardy và Selkoe, 2002). Giả thuyết này thừa nhận rằng AD là quá trình liên quan đến sự tích tụ của các chuỗi amyloid beta trong não ( $A\beta$ ) (Aguzzi và O'Connor, 2010). Bởi vì, các chuỗi  $A\beta$  được hình thành bởi sự kích thích protein tiền chất (APP) bằng các enzyme  $\beta$ -secretases và  $\gamma$ -secretases. Các chuỗi  $A\beta$  phổ biến nhất là  $A\beta_{40}$  và  $A\beta_{42}$ , có 40 và 42 amino acid. Dựa vào đặc điểm này, chiến lược tiềm năng có thể điều trị AD bằng việc ức chế hoạt động của các enzyme  $\beta$ -secretases và  $\gamma$ -secretases hoặc ngăn chặn sự ngưng tụ  $A\beta$ . Hay nói cách khác  $A\beta$  oligomer hoặc sợi  $A\beta$  trở thành thụ thể của các thuốc cho điều trị AD. Theo chiến lược này, khả năng ức chế  $A\beta$  đã được nghiên cứu bao gồm những chuỗi peptide ngắn (Viet và *cs.*, 2015), metal chelators (Bush, 2002), các dẫn xuất của vitamin K3.

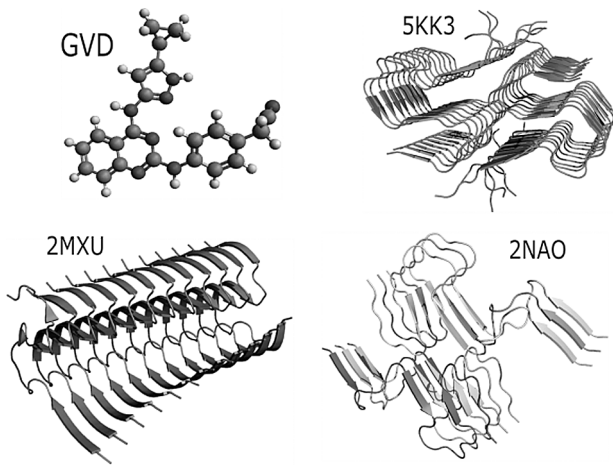
Trong nghiên cứu trước (Thai và *cs.*, 2017), sử dụng các phương pháp như docking, qui tắc Lispinki, phương pháp động lực học phân tử (SMD) định hướng, kết hợp với dữ liệu thực nghiệm năng lượng liên kết của các hợp chất. Kết quả trong nghiên cứu, nhóm tác giả đã sàng lọc được một số ứng viên thuốc tiềm năng cho việc điều trị AD từ ngân hàng hợp chất PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). CID 16040294 (GVD (2-[4-(amino) phenyl] acetonitrile)) và CID 9998128 (Q128 (N-(1H-indazol-5-yl)-2-(6-methylpyridin-2-yl) quinazolin-4-amine)), đây là hai hợp chất có khả năng liên kết tốt với 6 thụ thể bao gồm: sợi  $A\beta$ , peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), retinoic X receptor  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ),  $\beta$ -secretase,  $\gamma$ -secretase, và Acetylcholinesterase (AChE). Để đơn giản, trong nghiên cứu này, chúng tôi gọi hợp chất CID 16040294 là GVD (Thai và *cs.*, 2017).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung nghiên cứu hợp chất GVD và tương tác của GVD với các sợi  $A\beta_{42}$ . Năng lượng liên kết của GVD với các sợi  $A\beta_{42}$  bằng phương pháp docking. Kết quả nghiên cứu mô phỏng cho thấy rằng hợp chất GVD tương tác tốt với các sợi  $A\beta$ . Nghiên cứu ở mức độ nguyên tử khẳng định rằng tương tác không liên kết đóng vai trò quan trọng trong sự tương tác của GVD với các thụ thể  $A\beta$ . Từ quan điểm này, chúng tôi có đề xuất rằng hợp chất GVD là chất tiềm năng điều trị AD. Tuy nhiên, cần phải thực hiện nhiều việc hơn để củng cố dự đoán với các phương pháp chính xác hơn như phương pháp MM-PBSA (Kollman và *cs.*, 2000) và kể cả phương pháp thực nghiệm *in vivo*.

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Phối tử và các thụ thể

Cấu trúc phân tử của phối tử GVD và các thụ thể sợi  $A\beta_{42}$  được trình bày ở Hình 1. Đối với thụ thể sợi  $A\beta_{42}$ , sử dụng cấu trúc NMR bị cắt  $A\beta_{11-42}$  với mã code PDB ID 2MXU (Xiao và *cs.*, 2015), cấu trúc bị cắt 5KK3 (Colvin và *cs.*, 2016) có cùng 32 acid amine và hình chữ S giống như cấu trúc 2MXU và cấu trúc đầy đủ  $A\beta_{1-42}$  với mã code PDB ID: 2NAO (Wälti và *cs.*, 2016).



**Hình 1.** Cấu trúc của GVD và các thụ thể sợi Aβ<sub>42</sub>

## 2.2. Phương pháp docking

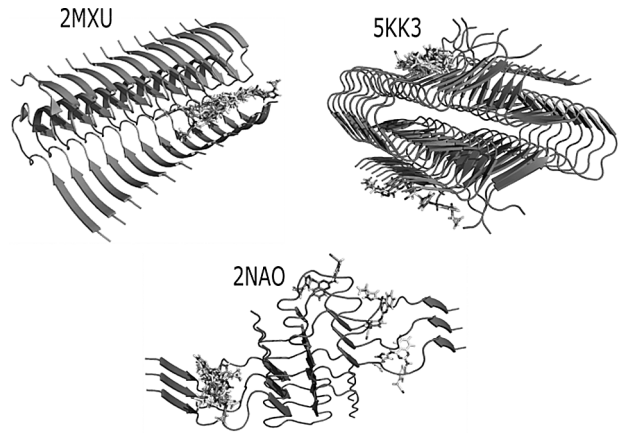
Mô phỏng docking là một dạng mô phỏng số, trong đó dự đoán sự liên kết của hai phân tử sinh học khi chúng tương tác với nhau tạo thành một phân tử phức hợp. Thông tin thu được có thể dùng để dự đoán cấu trúc phức hợp, vị trí liên kết của hai phân tử, ái lực liên kết giữa hai phân tử. Sử dụng Autodock Tool 1.5.4 (Sanner, 1999) chuẩn bị file PDBQT để gắn kết (docking) GVD với các sợi Aβ<sub>42</sub>. Trong đó, câu lệnh `prepare_receptor4.py` dùng cho thụ thể, `prepare_ligand4.py` dùng cho phối tử. Autodock Vina version 1.1 (Trott và Olson, 2010) dùng thực hiện mô phỏng docking. Để thực hiện docking, chúng ta cần cung cấp các tham số như thư mục chứa file đầu vào, ra, số CPU, cấu hình xuất ra, và tham số “*exhaustiveness*”. Để đảm bảo kết quả đủ chính xác trong tìm kiếm toàn cục, tham số “*exhaustiveness*” được chọn bằng 800 (Thai và cs., 2017).

## 3. Những kết quả và thảo luận

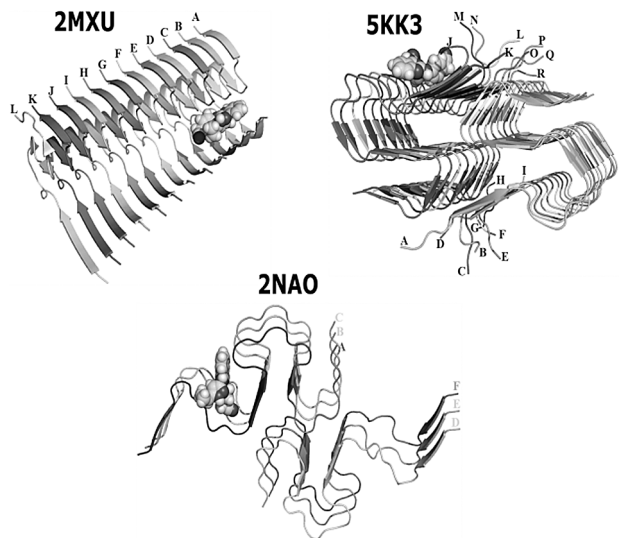
### 3.1. Năng lượng liên kết của GVD với các sợi Aβ<sub>42</sub>

Vùng liên kết (binding site) của các sợi Aβ chưa xác định một cách chính xác nên kích thước của hộp phải bao phủ toàn bộ sợi Aβ cần nghiên cứu, kích thước của những hộp lần lượt được chọn là 5,3x4,2x6,5 nm (2MXU), 7,5x7,0x7,5 nm (5KK3), và 4,5x7,5x6,0 nm (2NAO).

Năng lượng liên kết của GVD vào các thụ thể Aβ<sub>42</sub> với cấu hình tốt nhất (rmsd=0) lần lượt: thụ thể 2MXU là -8,1 kcal.mol<sup>-1</sup>, thụ thể 5KK3 là -7,9 kcal.mol<sup>-1</sup>, trong khi đó thụ thể 2NAO là -7,4 kcal.mol<sup>-1</sup>.



**Hình 2.** Vị trí tương tác của GVD vào thụ thể sợi Aβ<sub>42</sub> với 10 cấu hình. (Những kết quả được thực hiện bằng phương pháp mô phỏng docking)



**Hình 3.** Vị trí tương tác của GVD với các thụ thể sợi Aβ<sub>42</sub> với cấu hình tốt nhất. (Những kết quả được thực hiện bằng phương pháp mô phỏng docking)

Vây hợp chất GVD liên kết mạnh nhất vào thụ thể 2MXU và gần bằng với thụ thể 5KK3 ( $\approx -8,0$  kcal.mol<sup>-1</sup>), và liên kết hơn yếu hơn một ít vào thụ thể sợi đầy đủ 2NAO (-7,4 kcal.mol<sup>-1</sup>). Lý do năng lượng liên kết của GVD với thụ thể 2MXU gần bằng năng lượng liên kết của GVD với thụ thể 5KK3 vì cấu trúc bị cắt 5KK3 có cùng 32 amino acid và hình chữ S giống như cấu trúc 2MXU (Hình 1, Bảng 1). Vì thế có thể nhận xét rằng năng lượng liên kết của phối tử chịu ảnh hưởng bởi hình dạng của thụ thể, nhưng vấn đề này cần được nghiên cứu trên nhiều phối tử và hình dạng của nhiều thụ thể có các hình dạng khác nhau (Thai và cs., 2017).

Từ Hình 2 và Hình 3 cho thấy vị trí liên kết của GVD với các sợi A $\beta$ <sub>42</sub>. Đối với thụ thể 2MXU, 10 cấu hình docking của GVD nằm bên trong (khe) của 2MXU, đối với thụ thể 2NAO, có một số nằm bên trong và một số nằm ngẫu nhiên xung quanh 2NAO, trong khi đó, đối với thụ thể 5KK3 có vị trí liên kết của GVD là bề mặt của thụ thể. Hình 2 trình bày các cấu hình tốt nhất, độ lớn năng lượng liên kết là lớn nhất, và có độ lệch bình trung bình của cấu hình bằng

0Å trong số 10 cấu hình của mỗi thụ thể (Hình 2, Bảng 1a, 1b), của phương pháp mô phỏng docking.

Do sợi A $\beta$ <sub>42</sub> không có vùng liên kết rõ ràng bằng thực nghiệm và có nhiều hình dạng khác nhau nên vị trí liên kết của từng thụ thể cũng khác nhau (Viet và cs., 2013) (Hình 2), mặc dù có vị trí liên kết khác nhau nhưng nhìn chung phối tử GVD liên kết chủ yếu gần các amino acid kỵ nước như Ile, Val và Leu (Hình 4, Bảng 2).

**Bảng 1a. Năng lượng liên kết của GVD với các sợi A $\beta$ <sub>42</sub>. Cấu hình từ 1 đến 5**

Phối tử	Thụ thể	$\Delta E_{\text{bind}}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )				
		Cấu hình 1 (rmsd)	Cấu hình 2 (rmsd)	Cấu hình 3 (rmsd)	Cấu hình 4 (rmsd)	Cấu hình 5 (rmsd)
GVD	2MXU	-8,1 (0,0)	-7,9 (1,4)	-7,6 (2,1)	-7,4 (2,3)	-7,4 (1,9)
	2NAO	-7,4 (0,0)	-7,0 (37,7)	-6,9 (42,3)	-6,9 (12,1)	-6,8 (43,3)
	5KK3	-7,9 (0,0)	-7,8 (3,3)	-7,7 (2,7)	-7,5 (1,2)	-7,5 (8,8)

**Bảng 1b. Năng lượng liên của GVD với các sợi A $\beta$ <sub>42</sub>. Cấu hình từ 6 đến 10**

Phối tử	Thụ thể	$\Delta E_{\text{bind}}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )				
		Cấu hình 6 (rmsd)	Cấu hình 7 (rmsd)	Cấu hình 8 (rmsd)	Cấu hình 9 (rmsd)	Cấu hình 10 (rmsd)
GVD	2MXU	-7,4 (2,7)	-7,4 (5,5)	-7,3 (2,9)	-7,3 (2,6)	-7,2 (9,1)
	2NAO	-6,7 (42,7)	-6,6 (38,3)	-6,5 (43,3)	-6,4 (42,4)	-6,3 (13,7)
	5KK3	-7,3 (30,1)	-7,3 (2,5)	-7,2 (10,4)	-7,2 (1,8)	-7,1 (31,9)

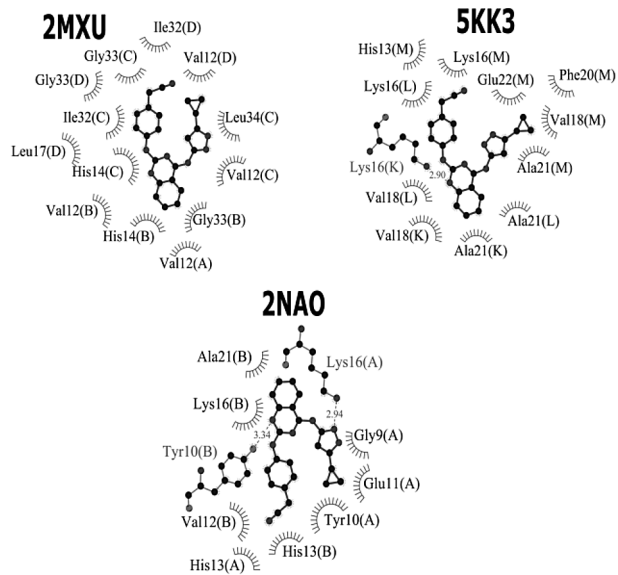
### 3.2. Vai trò tương tác hydrogen (HB) và không liên kết (NBC) với các sợi A $\beta$ <sub>42</sub>

Chúng tôi sử dụng phần mềm LigPlot+ version 1.4.5 để xác định NBC và HB chỉ ra trong Hình 4 và Bảng 2 cho thấy rằng số lượng liên kết hydrogen (hydrogen bond) của hợp chất GVD lần lượt với các thụ thể là: thụ thể 2MXU không hình thành liên kết hydrogen với GVD, thụ thể 5KK3 hình thành 01 liên kết hydrogen với GVD, thụ thể 2NAO hình thành 02 liên kết hydrogen với GVD. Trong khi đó số lượng tương tác không liên kết (NBC của GVD với các thụ thể là 12 NBC với 2MXU, 11 NBC với 5KK3, và 08 với 2NAO. Kết quả được trình bày trong Bảng 2 cho biết rằng số tương tác không liên kết của 2MXU gần bằng với 5KK3. GVD cùng hình thành 03 tương tác không liên kết với các acid amine kỵ nước Val: Val12(D), Val12(A), Val12(B) của 2MXU và Val18(M), Val18(K), Val18(L) của 5KK3. Từ hai lí

do này có thể giải thích vì sao năng lượng liên kết của GVD gần bằng nhau cho 2 thụ thể 2MXU (-8,1 kcal/mol), 5KK3 (-7,9 kcal/mol) (Bảng 1). Đối với thụ thể sợi đầy đủ 2NAO, có 01 tương tác không liên kết acid amine kỵ nước Val12(B) và số lượng tương tác không liên kết thấp (08) nên năng lượng liên kết sẽ thấp hơn một ít (-7,4 kcal/mol).

Từ Hình 5 cho thấy rằng năng lượng liên kết gần như tỉ lệ nghịch với số lượng liên kết hydrogen, với hằng số tương quan là 0,94, hệ số này rất lớn chứng tỏ rằng liên kết hydrogen không đóng góp vào kết quả năng lượng liên kết, nghĩa là không ảnh hưởng kết quả docking. Nhưng vấn đề này cần được làm sáng tỏ hơn, có thể bằng các phương pháp chính xác hơn như phương pháp cơ học phân tử Poisson-Boltzmann vùng bề mặt (MM-PBSA). Ngược lại, từ Hình 6 cho chúng ta thấy rằng năng lượng liên kết tương quan rất tốt với số lượng tương tác không liên kết (NBCs),

với hằng số tương quan  $R = -0,99$ , điều này cho thấy tương tác không liên kết đóng góp rất lớn và quan trọng trong tương tác của thụ thể-phối tử và năng lượng liên kết giữa thụ thể và phối tử.



**Hình 4. Tương tác không liên kết (NBC) (arc) và HB (green dashed line) của GVD với các sợi  $A\beta_{42}$ .** (Những kết quả được thực hiện bằng phương pháp mô phỏng docking)

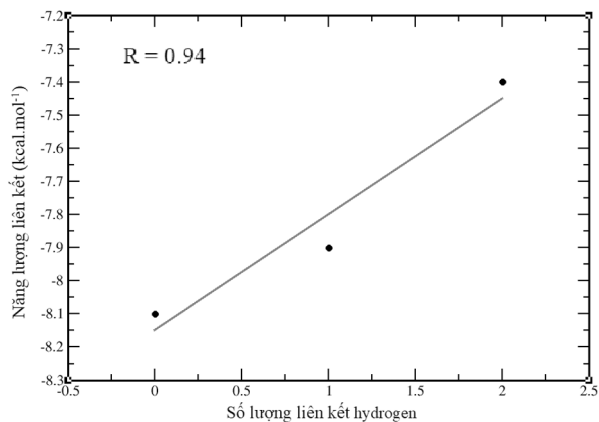
Vậy số liên kết hydrogen thấp hơn số tương tác không liên kết, điều này cho thấy rằng tương tác không liên kết có vai trò quan trọng hơn liên kết hydrogen trong trạng thái ổn định của cấu hình thụ thể-phối tử.

**Bảng 2. Các acid amine hình thành tương tác không liên kết của GVD) với các sợi  $A\beta_{42}$ .**  
Kí tự trong dấu ngoặc chỉ ra chuỗi của thụ thể

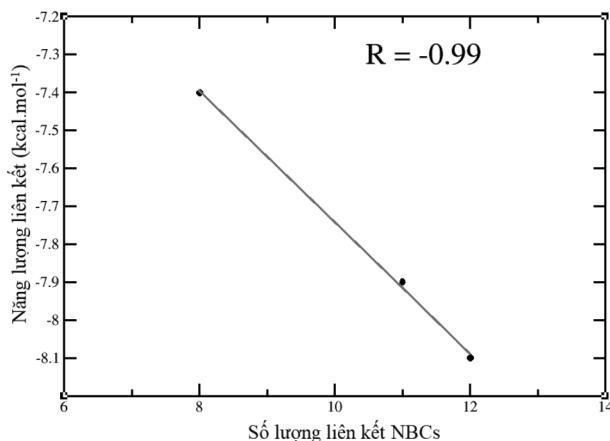
Phối tử	Thụ thể	Các acid amine hình thành tương tác không liên kết (non-bond) với CID 16040294 (GVD) với các sợi $A\beta_{42}$
GVD	2MXU	Ile32(D), Val12(D), Leu34(C), Gly33(B), Val12(A), His14(B), Val12(B), His14(C), Leu17(D), Ile32(C), Gly33(D), Gly33(C).
	2NAO	Gly9(A), Glu11(A), Tyr10(Ac), His13(B), His13(A), Val12(B), Lys16(B), Ala21(B).
	5KK3	Lys16(M), Glu22(M), Phe20(M), Val18(M), Ala21(M), Ala21(L), Ala21(K), Val18(K), Val18(L), Lys16(L), His13(M).

#### 4. Kết luận

Sử dụng phương pháp mô phỏng docking, chúng tôi nhận thấy rằng hợp chất GVD tương tác mạnh với các sợi  $A\beta_{42}$ . Tương tác không liên kết có vai trò quan trọng hơn liên kết hydrogen và chiếm ưu thế hơn



**Hình 5. Tương quan giữa năng lượng liên kết và số lượng liên kết Hydrogen**



**Hình 6. Tương quan giữa năng lượng liên kết và số lượng liên kết NBCs**

so với tương tác hydrogen trong trạng thái ổn định của cấu hình thụ thể-phối tử, được thể hiện qua hằng số tương quan giữa năng lượng liên kết và số lượng tương tác NBCs với  $R = -0,99$ , giữa năng lượng liên kết và số lượng liên kết hydrogen  $R = 0,94$ . Điều này

khẳng định rằng GVD là hợp chất tiềm năng chống lại nhiều thụ thể gây AD.

**Lời cảm ơn.** Nghiên cứu này được hỗ trợ bởi đề tài khoa học và công nghệ cấp bộ, Bộ Giáo dục và Đào tạo mã số B2019.SPD.03.

### Tài liệu tham khảo

- Aguzzi, A. and T. O'Connor. (2010). Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 9(3), 237-248.
- Alzheimer's, A. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(3), 332.
- Bush, A. I. (2002). Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 23(6), 1031-1038.
- Colvin, M. T., R. Silvers, Q. Z. Ni, T. V. Can, I. Sergeyev, M. Rosay, K. J. Donovan, B. Michael, J. Wall, S. Linse and R. G. Griffin. (2016). Atomic Resolution Structure of Monomorphic A beta (42) Amyloid Fibrils. *Journal of the American Chemical Society*, 138(30): 9663-9674.
- Hardy, J. and D. J. Selkoe (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580): 353-356.
- Herrup, K. (2015). The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nature neuroscience*: 794-799.
- Kollman, P. A., I. Massova, C. Reye, B. Kuhn, S. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan and W. Wang (2000). Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models. *Accounts of chemical research* 33(12), 889-897.
- Nasica-Labouze, J., P. H. Nguyen, F. Sterpone, O. Berthoumieu, N.-V. Buchete, S. b. Coté, A. De Simone, A. J. Doig, P. Faller and A. Garcia. (2015). Amyloid  $\beta$  protein and Alzheimer's disease: When computer simulations complement experimental studies. *Chemical reviews*, 115(9), 3518-3563.
- Sanner, M. F. (1999). Python: a programming language for software integration and development. *J Mol Graph Model*, 17(1), 57-61.
- Thai, N. Q., N. H. Linh, H. Q. Linh and M. S. Li. (2017). Protocol for fast screening of multi-target drug candidates: Application to Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 77, 121-129.
- Trott, O. and A. J. Olson. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
- Viet, M. H., C.-Y. Chen, C.-K. Hu, Y.-R. Chen, and M. S. Li. (2013). Discovery of dihydrochalcone as potential lead for Alzheimer's disease: *in silico* and *in vitro* study. *PloS one*, 8(11), 79151.
- Huy, P. D., Yu, Y. C., Ngo, S. T., Thao, T. V., Chen, C. P., Li, M. S., and Chen, Y. C. (2013). In silico and in vitro characterization of anti-amyloidogenic activity of vitamin K3 analogues for Alzheimer's disease, *Biochimica et biophysica acta*, 1830(4), 2960-2969.
- Viet, M. H., K. Siposova, Z. Bednarikova, A. Antosova, T. T. Nguyen, Z. Gazova and M. S. Li. (2015). In silico and in vitro study of binding affinity of tripeptides to amyloid  $\beta$  fibrils: implications for Alzheimer's disease. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(16), 5145-5155.
- Wälti, M. A., F. Ravotti, H. Arai, C. G. Glabe, J. S. Wall, A. Böckmann, P. Güntert, B. H. Meier and R. Riek. (2016). Atomic-resolution structure of a disease-relevant A $\beta$  (1-42) amyloid fibril. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(34), E4976-E4984.
- Wilson, R. S., E. Segawa, P. A. Boyle, S. E. Anagnos, L. P. Hizel and D. A. Bennett. (2012). The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, 27(4), 1008.
- Xiao, Y., B. Ma, D. McElheny, S. Parthasarathy, F. Long, M. Hoshi, R. Nussinov and Y. Ishii. (2015). A $\beta$  (1-42) fibril structure illuminates self-recognition and replication of amyloid in Alzheimer's disease. *Nature structural & molecular biology*, 22(6), 499-505.