

# Vai trò của UCH-L1 trong một số hoạt động của hệ thần kinh

Trương Huỳnh Kim Thoá<sup>1,2</sup>, Mai Thị Thu Trinh<sup>1,2</sup>, Huỳnh Mẫn Anh<sup>1,2</sup>, Đặng Thị Phương Thảo<sup>1,2</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) là protein có vai trò quan trọng trong hệ thống ubiquitin-proteasome. UCH-L1 phân bố chủ yếu ở não, chiếm 2% trong số các protein ở não. Nhiều công bố cho thấy dạng đột biến hoặc giảm biểu hiện của UCH-L1 có liên quan đến các bệnh thoái hóa thần kinh như Parkinson, Alzheimer. Các nghiên cứu trước đây gợi ý rằng UCH-L1 có liên quan đến stress oxy hoá và từ đó gây ra thoái hoá tế bào thần kinh. Tuy nhiên vai trò của UCH-L1 trong hoạt động của hệ thần kinh vẫn chưa được hiểu rõ. Trong nhiều mô hình nghiên cứu vai trò UCH-L1 đã và đang được sử dụng, mô hình ruồi giấm *Drosophila melanogaster* là mô hình có nhiều ưu điểm, đặc biệt là trong nghiên cứu chức năng hệ thần kinh. Để làm rõ hơn ảnh hưởng của thiếu hụt UCH-L1, chúng tôi giảm biểu hiện *dUCH* (*Drosophila ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase*), một gene tương đồng với *UCH-L1* ở người, chuyên biệt tại tế bào thần kinh cảm giác và vận động của ruồi giấm. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc knockdown *dUCH* ở tế bào thần kinh vận động đã làm giảm khả năng vận động của ấu trùng và ruồi trưởng thành. Đồng thời việc giảm biểu hiện *dUCH* cũng gây tác động tiêu cực lên năng lực học tập và ghi nhớ của ruồi giấm. Các kết quả này góp phần nhấn mạnh vai trò của UCH-L1 đối với sức khỏe hệ thần kinh và gợi ý khả năng sử dụng mô hình ruồi giấm *D. melanogaster* cho các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế bệnh hay sàng lọc thuốc.

**Từ khoá:** UCH-L1, *dUCH*, hệ thống Ubiquitin proteasome, thoái hóa thần kinh, vận động, ghi nhớ

## GIỚI THIỆU

Protein ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCH-L1, chiếm khoảng 1– 5% tổng lượng protein trong não, được chứng minh có liên quan đến các bệnh ung thư, tiểu đường và đặc biệt là suy thoái thần kinh<sup>1</sup>. UCH-L1 thuộc hệ thống ubiquitin proteasome, thực hiện các chức năng bao gồm: cắt ubiquitin khỏi chuỗi polypeptide, tháo rời và tái chế các chuỗi polyubiquitin, nối chuỗi ubiquitin vào cơ chất, ổn định lượng monoubiquitin tự do trong tế bào bằng cách tạo liên kết với chúng<sup>1,2</sup>. UCH-L1 còn liên quan đến nhiều hoạt động trong tế bào như cân bằng nội môi, hoạt động của proteasome, lysosome...<sup>3</sup>. Nhiều đột biến UCH-L1 được biết có liên quan đến các bệnh suy thoái thần kinh như: đột biến I93M, giảm hoạt tính thủy giải, được tìm thấy trong một gia đình người Đức có tiền sử mắc bệnh Parkinson di truyền; và mới đây là đột biến E7A, ảnh hưởng đến vùng bám ubiquitin, gây thoái hóa thần kinh tiến triển và mất điều hòa tiểu não<sup>4,5</sup>. Ngoài ra, trong não của bệnh nhân Parkinson và Alzheimer, lượng protein UCH-L1 ở dạng hoạt động cũng thấp hơn so với người bình thường [6]. Có thể thấy, UCH-L1 là một protein quan trọng với hệ thần kinh nhưng còn chưa được hiểu rõ về vai trò và cơ chế hoạt động.

Mô hình ruồi giấm mang nhiều đặc điểm thuận lợi cho nghiên cứu chức năng gen, nhờ vào hệ gen nhỏ,

đơn giản và có mức độ tương đồng nhất định so với người. Xét ở trình tự nucleotide và protein thì độ tương đồng giữa ruồi và động vật có vú là 40%, con số này có thể lên đến 80-90% hoặc cao hơn nếu xét trên các vùng chức năng được bảo tồn<sup>6</sup>. Ước tính rằng, 75% gene bệnh ở người có gene tương đồng trên ruồi<sup>7</sup>. Ngoài ra, các công cụ phục vụ nghiên cứu trên ruồi giấm như chuyển gene, gây đột biến, knock-down hay biểu hiện vượt mức gene cũng đa dạng và được phổ biến<sup>8</sup>. Ruồi giấm có hệ thần kinh tương đối hoàn thiện và hoạt động vận động phức tạp. Não ruồi trưởng thành chứa hơn 100.000 neuron, điều khiển nhiều loại hành vi bao gồm nhịp điệu sinh học, ngủ, học tập, ghi nhớ, ăn uống, hành vi ve vãn, chải chuốt và điều hướng bay<sup>9</sup>.

Dựa trên những ưu điểm này, chúng tôi tiến hành đánh giá vai trò của UCH-L1 thông qua protein tương đồng trên ruồi giấm là *dUCH*. Bằng cách giảm biểu hiện *dUCH* trên tế bào thần kinh vận động và cảm giác, nghiên cứu này bước đầu chứng minh các tác động của *dUCH* đến hoạt động vận động và ghi nhớ, là những hoạt động quan trọng trong đời sống sinh vật, được điều khiển bởi hệ thần kinh.

## VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

<sup>1</sup>Khoa Sinh học- Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên TP.HCM

<sup>2</sup>Đại học Quốc Gia Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

### Lịch sử

- Ngày nhận: 19-4-2021
- Ngày chấp nhận: 20-7-2021
- Ngày đăng: 06-8-2021

DOI: 10.32508/stdjns.v5i3.1056



### Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Trích dẫn bài báo này:** Thoá T H K, Trinh M T T, Anh H M, Thảo D T P. **Vai trò của UCH-L1 trong một số hoạt động của hệ thần kinh.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(3):1393-1400.

### Các dòng ruồi sử dụng và môi trường nuôi

Các dòng ruồi bố mẹ được nuôi ở 25°C bằng môi trường chuẩn chứa 0,8% agar, 5% sucrose, 5% nấm men, 3% sữa bột. Dòng ruồi RNAi mang trình tự UAS-dUCH.IR (mã v26468, Vienna Drosophila Resource Center-VDRC) được sử dụng để knockdown dUCH theo cơ chế của RNA can thiệp (RNA interference). Dòng ruồi hoang dại Canton S (Bloomington Drosophila Stock Center, BDSC) được sử dụng lai tạo dòng đối chứng. Các dòng ruồi này được định hướng biểu hiện chuyên biệt tại tế bào thần kinh vận động bằng driver D42-GAL4 (8816, BDSC).

### Kiểm tra khả năng bò trườn của ấu trùng bậc 3

Thử nghiệm bò trườn được tham khảo theo nghiên cứu của Nichols và cộng sự<sup>10</sup> với một số điểm thay đổi. Các cá thể ấu trùng đực được đặt trên đĩa agar 2% và ghi hình trong vòng 60 đến 90 giây, bằng máy ảnh Olympus OM-D E-M5, tốc độ 30 khung hình/giây. Các đoạn phim được xử lý với phần mềm ImageJ 1,49o, plugin wrMTrck để thu số liệu vận tốc và hình dạng đường di chuyển trong 40 giây, tính từ khi ấu trùng bắt đầu di chuyển, biểu đồ và thống kê được vẽ và xử lý với GraphPad Prism 6.01.

### Kiểm tra khả năng leo trèo của ruồi trưởng thành

Thử nghiệm leo trèo được tham khảo theo nghiên cứu của Yousof và cộng sự<sup>11</sup> với một số điểm thay đổi. 80 cá thể ruồi đực trưởng thành được thu thập và chia vào các ống nuôi với mật độ 20 cá thể/ống. Ruồi được nuôi ở 28°C và thay mới môi trường sau mỗi 2 đến 3 ngày, đảm bảo ruồi được chuyển sang môi trường mới trước khi tiến hành thử nghiệm một đêm. Khi tiến hành thí nghiệm, ruồi được chuyển vào các ống hình trụ dài 20 cm, đường kính 2 cm. Đập ống theo chiều trọng lực cho đến khi tất cả cá thể ruồi trong ống rơi xuống vị trí đáy và đợi ruồi ổn định khoảng 1 phút. Lập lại qui trình này 5 lần. Quá trình chuyển động của ruồi được ghi lại bằng máy ảnh Olympus OM-D E-M5, tốc độ 30 khung hình/giây. Chỉ số leo trèo của mỗi cá thể ruồi được tính dựa trên quãng đường mà nó leo được trong 5s, tính như sau: 0 (dưới 2 cm), 1 (2-4 cm), 2 (4-6 cm), 3 (6-8 cm)... , 7 (14-16 cm), và 8 (hơn 16 cm). Thử nghiệm được lặp lại sau mỗi 5 ngày, từ ngày 5 cho đến ngày 30.

### Kiểm tra khả năng ghi nhớ và học tập của ấu trùng bậc 3

Thử nghiệm khả năng học tập và ghi nhớ được tham khảo theo nghiên cứu trước đó<sup>12</sup> với một số thay đổi.

Mỗi dòng ruồi thí nghiệm sử dụng 48 cá thể ấu trùng bậc ba, lựa cá thể ấu trùng đực, chia thành hai nhóm. - Nhóm 1: cho 8 ấu trùng vào đĩa agarose 1%, có bổ sung đường sucrose 2M, có mùi n-amyl acetate (AM) (Chemical Abstract Services (CAS) 628-63-7) trong 5 phút, sau đó chuyển sang đĩa agarose 1% không đường với mùi 1-octanol (OCT) (CAS 111-87-5), trong 5 phút, lặp lại 3 lần. Chuyển ấu trùng sang đĩa agarose 1% không đường, được chia hai phần gồm, có mùi AM và mùi OCT. Sau 3 phút đếm số lượng ấu trùng bò qua phía AM, tương ứng với giá trị AM (+), số lượng ấu trùng bò qua phía OCT, tương ứng với giá trị OCT (-), và số lượng ấu trùng trung tính (ở giữa). Lập lại 3 lần, mỗi lần 8 ấu trùng.

Độ ưu tiên AM (+) = - Độ ưu tiên OCT (-) =  $\frac{OCT(+)-AM(-)}{OCT(+)+AM(-)}$   
 Độ ưa thích mùi AM =  $[AM(-) - OCT(-)] / (\text{tổng số ấu trùng})$

Chỉ số học tập = Độ ưu tiên AM (+) - độ ưa thích mùi AM

= Độ ưu tiên OCT (+) + độ ưa thích mùi AM

Mỗi dòng ruồi thí nghiệm sẽ thu được 6 chỉ số học tập, biểu đồ được vẽ và xử lý với GraphPad Prism 6.01.

### Xử lý dữ liệu

Số liệu được thu nhận và xử lý bằng phần mềm GraphPad Prism 6.01. Chỉ số leo trèo và chỉ số học tập được xử lý bằng Mann-Whitney test, các kết quả khác được xử lý bằng t-test. Số liệu được trình bày với giá trị trung bình (mean) và độ lệch chuẩn (SD), riêng chỉ số leo trèo được trình bày với giá trị trung bình và sai số của giá trị trung bình (SEM).

## KẾT QUẢ

### Đánh giá sự giảm biểu hiện dUCH tại tế bào thần kinh vận động và cảm giác bằng cơ chế RNA can thiệp

Ở con lai F1, khi lai ruồi cái mang phức hợp gene D42-GAL4 với ruồi đực mang phức hợp gene UAS-dUCH-IR, nhân tố điều hoà phiên mã GAL4 được biểu hiện tại tế bào thần kinh vận động và cảm giác, nhờ promoter chuyên biệt D42, GAL4 sau đó bám lên trình tự điều hoà phiên mã UAS giúp phiên mã dsRNA mang trình tự của dUCH, từ đó knockdown dUCH theo cơ chế RNA can thiệp (Hình 1A). Ở dòng ruồi đối chứng, GAL4 được tạo ra nhưng không có vị trí bám. Nhằm kiểm tra khả năng knockdown dUCH ở dòng ruồi thí nghiệm, chúng tôi tiến hành nhuộm miễn dịch huỳnh với kháng thể kháng dUCH trên mô não và đánh giá mức độ biểu hiện của protein này. Dữ liệu cho thấy cường độ tín hiệu ở dòng knockdown dUCH (w/Y; +; D42-GAL4/UAS-dUCH IR) thấp hơn

khoảng 43% ( $p < 0,0001$ ) so với dòng đối chứng ( $w/Y; +; D42-GAL4/+$ ) (Hình 1C; D). Kết quả này chứng minh rằng việc giảm biểu hiện gen *dUCH* theo cơ chế RNAi (RNA can thiệp) có hiệu quả và dòng ruồi lai tạo có thể được sử dụng để đánh giá tác động của việc knockdown *dUCH*.

### Knockdown *dUCH* gây suy giảm chức năng vận động của ruồi giấm

Chức năng vận động mô tả một phần hiệu quả hoạt động của hệ thần kinh<sup>14</sup>. Suy thoái vận động xảy ra khi xuất hiện các bất thường trong tương tác giữa tế bào thần kinh và cơ<sup>15</sup>. Để làm rõ mức độ ảnh hưởng của knockdown *dUCH*, chúng tôi kiểm tra khả năng vận động của các dòng ruồi thí nghiệm ở hai giai đoạn ấu trùng và ruồi trưởng thành. Kết quả đánh giá vận động ở giai đoạn ấu trùng được thể hiện thông qua khả năng bò trườn bao gồm đường di chuyển và tốc độ di chuyển (Hình 2). Ấu trùng ở dòng knockdown *dUCH* ( $w/Y; +; D42-GAL4/UAS-dUCHIR$ ) biểu hiện đường di chuyển bất thường hơn dòng đối chứng ( $w/Y; +; D42-GAL4/+$ ), do rung giật và chuyển hướng liên tục (Hình 2B). Bên cạnh đó, tốc độ bò trườn ở dòng knockdown *dUCH* cũng thấp hơn khoảng 30% so với dòng đối chứng ( $p < 0,0001$ , với tốc độ 0,7328 mm/s ở dòng đối chứng và 0,51 mm/s ở dòng knockdown *dUCH*) (Hình 2C).

Ở giai đoạn trưởng thành, kiểu hình vận động được đánh giá qua thử nghiệm leo trèo (Hình 3A). Nguyên tắc của thử nghiệm này dựa trên tập tính leo trèo ngược chiều trọng lực của ruồi giấm khi có lực tác động cùng chiều trọng lực. Dòng ruồi khỏe mạnh hơn sẽ có quãng đường di chuyển dài hơn, ứng với chỉ số leo trèo cao hơn, trong cùng một khoảng thời gian. Kết quả cho thấy khả năng leo trèo của dòng ruồi knockdown *dUCH* thấp hơn dòng đối chứng ở tất cả thời điểm thử nghiệm, từ 5 đến 30 ngày tuổi. Mức độ khác biệt lần lượt là 22,2% ở ngày 5 ( $p = 0,0016$ ), 21,5% ở ngày 10 ( $p = 0,0110$ ), 27,7% ở ngày 15 ( $p = 0,0016$ ), 38,6% ở ngày 20 ( $p = 0,0006$ ), 38,6% ở ngày 25 ( $p = 0,0009$ ) và 38,4% ở ngày 30 ( $p = 0,0401$ ). Ngoài ra, khả năng leo trèo của cả hai dòng knockdown và đối chứng đều giảm dần theo thời gian (Hình 3B).

Qua các kết quả trên, chúng tôi nhận xét rằng knockdown *dUCH* gây suy giảm khả năng vận động ở ruồi giấm, xảy ra từ giai đoạn sớm (giai đoạn ấu trùng) và tiếp tục tiến triển cho đến giai đoạn muộn hơn ở ruồi trưởng thành.

### Knockdown *dUCH* tác động đến khả năng học tập và ghi nhớ ở ruồi giấm

Ngoài vận động, khả năng học tập và ghi nhớ là một yếu tố quan trọng để duy trì đời sống bình thường của

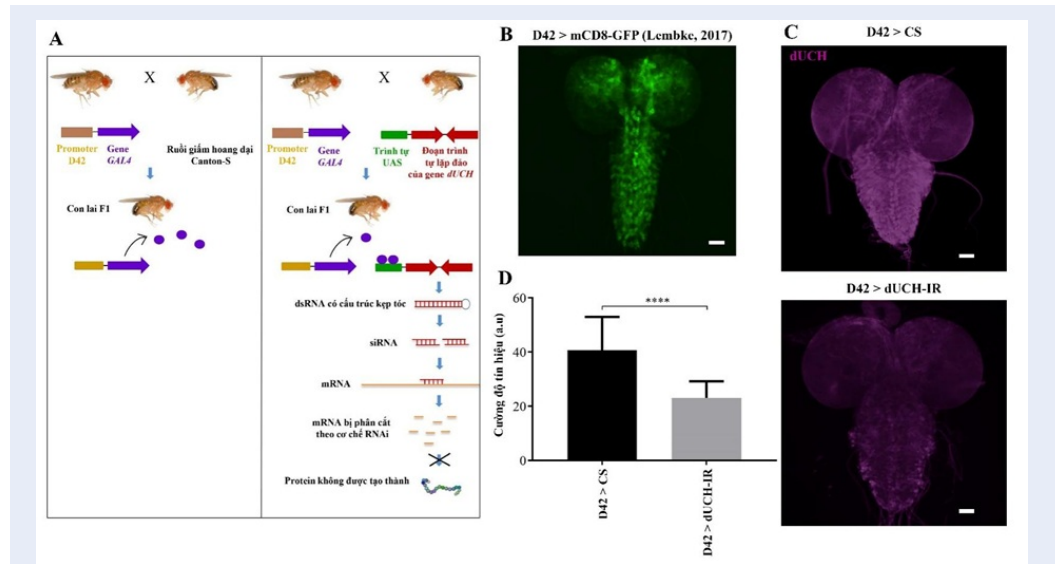
sinh vật. Việc cảm nhận âm thanh, mùi vị, ánh sáng được điều khiển bởi sự phối hợp chặt chẽ của hệ thần kinh trung ương, các dây thần kinh cảm giác và vận động. Với mục đích kiểm tra ảnh hưởng của sự thiếu hụt *dUCH* ở tế bào thần kinh đến năng lực học tập và ghi nhớ ở ruồi giấm, chúng tôi đã tiến hành thử nghiệm trên dòng ruồi knockdown *dUCH* ( $w/Y; +; D42 GAL4/UAS-dUCH IR$ ) và dòng đối chứng ( $w/Y; +; D42 GAL4/+$ ). Trong thí nghiệm này, ấu trùng bậc 3 trải qua quá trình training trên 2 loại môi trường bổ sung thức ăn (succrose) hoặc không có thức ăn, gắn kèm với 2 loại mùi khác nhau (n-amyl acetate hoặc 1-octanol) (Hình 4 A1, A2). Sau đó, tiến hành kiểm tra số lượng ấu trùng di chuyển về các phía khi đặt hai loại mùi này trên cùng một đĩa petri (Hình 4A3). Chỉ số học tập (learning index) được tính toán dựa trên tỉ lệ ấu trùng bò về phía mùi mà chúng được cho ăn, trừ đi độ ưa thích của dòng ruồi đối với mùi đó. Chỉ số học tập càng cao, khả năng ghi nhớ và di chuyển về mùi gắn với thức ăn càng lớn. Nếu chỉ số học tập  $\leq 0$ , ấu trùng không ghi nhận mối liên hệ giữa mùi và thức ăn.

Theo kết quả thu được, chỉ số học tập ở dòng đối chứng là 0,4226, ở dòng knockdown *dUCH* là -0,25, thấp hơn dòng đối chứng ( $p < 0,0001$ ) (Hình 4B). Có thể nhận thấy, knockdown *dUCH* ở tế bào thần kinh vận động và cảm giác làm giảm khả năng học tập và ghi nhớ của ấu trùng bậc 3.

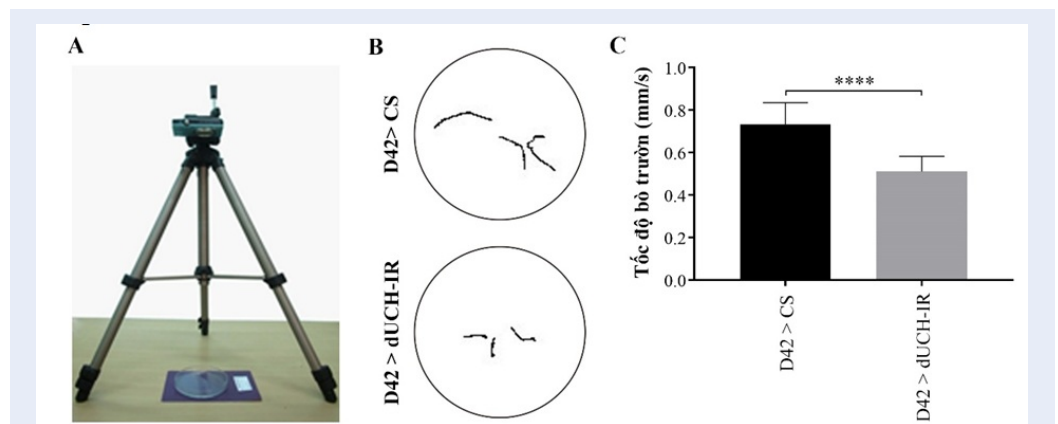
## THẢO LUẬN

*UCH-L1* có lượng biểu hiện cao ở nhiều loại tế bào thần kinh cảm giác và vận động, do đó được kỳ vọng đóng vai trò quan trọng trong điều hòa hoạt động ở các loại tế bào này<sup>3</sup>. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chứng minh sự liên quan của *dUCH* đến các phản xạ có điều kiện được điều khiển bởi hệ thần kinh. Giảm biểu hiện *dUCH* gây suy yếu chức năng vận động trên cả hai giai đoạn ấu trùng và ruồi trưởng thành (Hình 2 và 3). Kết quả này tương đồng với việc giảm biểu hiện *dUCH* chuyên biệt tại tế bào thần kinh sinh dopamine trong mô hình ruồi giấm mang kiểu hình bệnh Parkinson. Trong mô hình này, thiếu hụt *dUCH* làm giảm số lượng tế bào thần kinh sinh dopamine, dẫn đến giảm lượng dopamine sản xuất và gây suy yếu khả năng vận động<sup>16,17</sup>. Kết hợp với kết quả knockdown *dUCH* tại tế bào thần kinh vận động và cảm giác, có thể nhận thấy, sự giảm vận động không chỉ xảy ra do thiếu hụt chất dẫn truyền thần kinh, mà còn có thể do chết tế bào thần kinh, hoặc gián đoạn trong quá trình truyền tín hiệu từ tế bào thần kinh đến cơ.

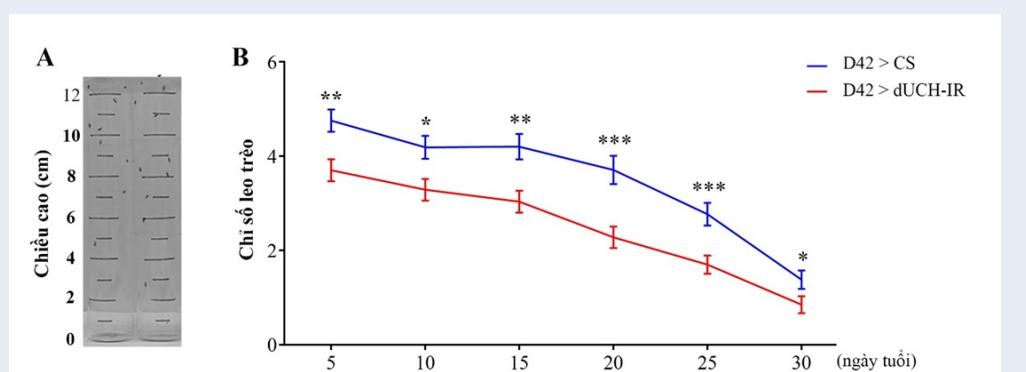
Knockdown *dUCH* cũng làm giảm khả năng ghi nhớ ngắn hạn của ruồi giấm thể hiện qua chỉ số học tập <



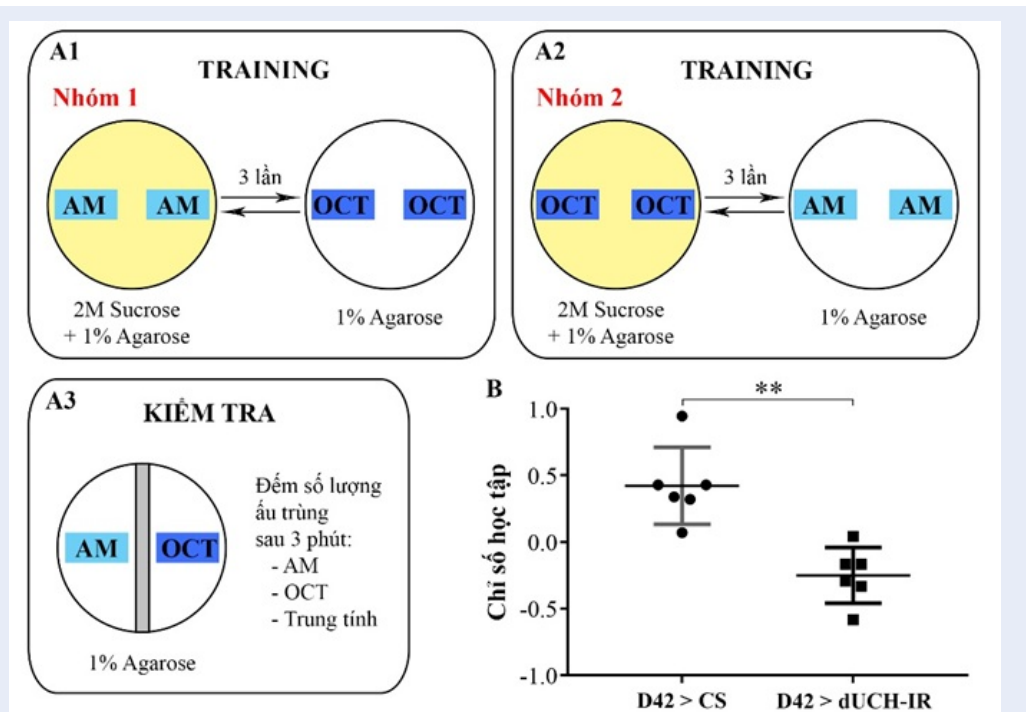
**Hình 1:** Knockdown *dUCH* bằng cơ chế RNAi. (A) Sơ đồ mô tả quá trình lai tạo các dòng ruồi giảm và cơ chế hoạt động của các thành phần trong coi lai F1. (B) Vị trí biểu hiện của driver D42 trên não ấu trùng bậc 3<sup>13</sup>. (C) Não ấu trùng nhuộm với *dUCH*. Dòng đối chứng (D42 > CS), dòng giảm biểu hiện *dUCH* (D42 > *dUCH-IR*). (D) Biểu đồ cường độ tín hiệu huỳnh quang của *dUCH* (Arbitrary unit (a.u)). Sai số biểu thị mean ± SD. Two-tail Student's t test, \*\*\*\*p<0.0001. D42>CS (w/Y; +; *D42 GAL4*/+) n=17, D42>*dUCH-IR* (w/Y; +; *D42 GAL4/UAS-dUCH IR*) n=20.



**Hình 2:** Knockdown *dUCH* làm giảm khả năng bò trườn của ấu trùng bậc 3. (A) Phương pháp tiến hành thí nghiệm bò trườn. Quá trình ấu trùng di chuyển trên đĩa petri được ghi lại bằng máy quay kỹ thuật số. (B) Ảnh mô tả hình dạng đường di chuyển của ấu trùng. Dòng đối chứng (D42 > CS), dòng giảm biểu hiện *dUCH* (D42 > *dUCH-IR*). (C) Biểu đồ tốc độ bò trườn. Sai số biểu thị mean ± SD. Two-tail Student's t test, \*\*\*\*p<0,0001. D42>CS (w/Y; +; *D42 GAL4*/+), D42>*dUCH-IR* (w/Y; +; *D42 GAL4/UAS-dUCH IR*), n=12.



**Hình 3:** Knockdown *dUCH* làm giảm khả năng leo trèo ở ruồi trưởng thành. (A) Phương pháp tiến hành thí nghiệm leo trèo. Chỉ số leo trèo được tính dựa trên quãng đường ruồi giảm leo được sau 5s từ khi đập về vạch 0. (B) Biểu đồ chỉ số leo trèo của ruồi trưởng thành từ 5 đến 30 ngày tuổi. Dòng đối chứng ( $D42 > CS$ ) ( $w/Y; +; D42 GAL4/+$ ), dòng giảm biểu hiện *dUCH* ( $D42 > dUCH-IR$ ) ( $w/Y; +; D42 GAL4/UAS-dUCH IR$ ). Sai số biểu thị mean  $\pm$  SEM. Mann-Whitney test, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ,  $n = 80$ .



**Hình 4:** Knockdown *dUCH* ảnh hưởng đến khả năng học tập và ghi nhớ của ấu trùng bậc 3. (A1, A2a A3) Phương pháp tiến hành thử nghiệm kiểm tra khả năng học tập và ghi nhớ của ruồi giấm. Chỉ số học tập được tính dựa trên độ ưu tiên của ấu trùng đối với mùi định kèm thức ăn (sucrose) trong quá trình training. (B) Biểu đồ chỉ số học tập của ấu trùng bậc 3. Dòng đối chứng ( $D42 > CS$ ) ( $w/Y; +; D42 GAL4/+$ ), dòng giảm biểu hiện *dUCH* ( $D42 > dUCH-IR$ ) ( $w/Y; +; D42 GAL4/UAS-dUCH IR$ ). Sai số biểu thị mean  $\pm$  SD. Mann-Whitney test, \*\* $p < 0,01$ ,  $n = 6$ .

0 (Hình 4). Theo đó, ấu trùng bậc 3 ở dòng ruồi giảm biểu hiện *dUCH* không thể liên kết giữa mùi hương và đặc điểm môi trường (có thức ăn hay không). Điều này xảy ra tương tự trên các mô hình ruồi giảm mang bệnh Alzheimer có kết cụm protein Tau hay amyloid- $\beta$ <sup>18,19</sup>. Bất thường của dòng ruồi bệnh bắt nguồn từ sai hỏng trong phối hợp hoạt động của khứu giác, thần kinh trung ương và cơ quan vận động, từ đó làm giảm năng lực ghi nhớ, học tập, và khả năng thích nghi với các thay đổi trong môi trường sống<sup>18</sup>. Tóm lại, knockdown *dUCH* tại tế bào thần kinh vận động và cảm giác làm giảm khả năng vận động và ghi nhớ, đây là những chức năng quan trọng để duy trì hoạt động sống bình thường của sinh vật. Các kết quả này cho thấy sự can thiệp của *dUCH* trong hoạt động sinh lý và tương tác giữa các tế bào thần kinh, đồng thời gợi ý tiềm năng phát triển mô hình ruồi giảm chuyên biệt để nghiên cứu sâu hơn chức năng của UCH-L1 hay sàng lọc thuốc.

## KẾT LUẬN

Giảm biểu hiện *dUCH* tại tế bào thần kinh vận động và cảm giác của ruồi giảm gây ra các tác động tiêu cực đến khả năng vận động và ghi nhớ. Kết quả nghiên cứu này đóng góp những bằng chứng mới cho vai trò của UCH-L1 trong hệ thần kinh, cũng như mối liên quan của UCH-L1 với các bệnh thoái hóa thần kinh. Kết quả gợi ý các hướng ứng dụng ruồi giảm knockdown *dUCH* trong nghiên cứu cơ chế bệnh, và nghiên cứu sàng lọc thuốc.

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này tài trợ bởi Quỹ Nafosted trong khuôn khổ đề tài 108.02-2019.10 và tài trợ một phần bởi Grants-in-Aid trong JSPS Core-to-Core program, B. Asia-Africa Science Platforms.

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

**dUCH:** *Drosophila* Ubiquitin carboxyl hydrolase

**UCH-L1:** Ubiquitin carboxyl hydrolase-L1

**RNAi:** RNA interference

**BDSC:** Bloomington *Drosophila* Stock Center

**AM:** n-amyl acetate

**OCT:** 1-octanol

**CAS:** Chemical Abstract Services

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam đoan rằng họ không có xung đột lợi ích

## ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nghiên cứu này được thiết kế bởi tác giả Đặng Thị Phương Thảo và Trương Huỳnh Kim Thoa. Tác giả

Trương Huỳnh Kim Thoa, Mai Thị Thu Trinh, Huỳnh Mẫn Anh tham gia thu thập số liệu thí nghiệm và xử lý kết quả. Tác giả Đặng Thị Phương Thảo và Trương Huỳnh Kim Thoa tham gia viết bản thảo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Setsuie R and Wada K. The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases. *Neurochemistry international*, 2007. 51(2-4): p. 105-111;PMID: 17586089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.05.007>.
2. Huang Q and Figueiredo-Pereira ME. Ubiquitin/ubiquitin proteasome pathway impairment in neurodegeneration: therapeutic implications. *Apoptosis*, 2010. 15(11): p. 1292-1311;PMID: 20131003. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10495-010-0466-z>.
3. Bishop P, Rocca D, and Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochemical Journal*, 2016. 473(16): p. 2453-2462;PMID: 27515257. Available from: <https://doi.org/10.1042/BCJ20160082>.
4. Leroy E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 1998. 395(6701): p. 451-452;PMID: 9774100. Available from: <https://doi.org/10.1038/26652>.
5. Bilguvar K, et al. Recessive loss of function of the neuronal ubiquitin hydrolase UCHL1 leads to early-onset progressive neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. 110(9): p. 3489-3494;PMID: 23359680. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1222732110>.
6. Pandey UB. and Nichols CD. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacological reviews*, 2011. 63(2): p. 411-436;PMID: 21415126. Available from: <https://doi.org/10.1124/pr.110.003293>.
7. Reiter LT et al. A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome research*, 2001. 11(6): p. 1114-1125;PMID: 11381037. Available from: <https://doi.org/10.1101/gr.169101>.
8. Bilén J and Bonini MN. *Drosophila* as a model for human neurodegenerative disease. *Annual Review of Genetics*, 2005. 39: p. 153-171;PMID: 16285856. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095804>.
9. McClung C and Hirsh J. Stereotypic behavioral responses to free-base cocaine and the development of behavioral sensitization in *Drosophila*. *Current Biology*, 1998. 8(2): p. 109-112; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(98\)70041-7](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(98)70041-7).
10. Nichols CD, Becnel J, Pandey UB. Methods to assay *Drosophila* behavior. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 2012(61): p. e3795;PMID: 22433384. Available from: <https://doi.org/10.3791/3795>.
11. Gargano JW, et al. Rapid iterative negative geotaxis (RING): a new method for assessing age-related locomotor decline in *Drosophila*. *Experimental gerontology*, 2005. 40(5): p. 386-395;PMID: 15919590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.02.005>.
12. Jantropirom S, et al. A new *Drosophila* model of Ubiquitin knockdown shows the effect of impaired proteostasis on locomotive and learning abilities. *Experimental cell research*, 2018. 362(2): p. 461-471;PMID: 29247619. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.12.010>.
13. Lembke KM, Scudder C, Morton D. Restoration of motor defects caused by loss of *Drosophila* TDP-43 by expression of the voltage-gated calcium channel, *Cacophony*, in central neurons. *Journal of Neuroscience*, 2017. 37(39): p. 9486-9497;PMID: 28847811. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0554-17.2017>.
14. Dale P. *Neuroscience 3rd edition*. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. 2004. p. 371;.

15. Leigh PN, Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1994. 57(8): p. 886;PMID: 8057109. Available from: <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.8.886>.
16. Tran HH, et al. Drosophila ubiquitin C-terminal hydrolase knockdown model of Parkinson's disease. *Scientific reports*, 2018. 8(1): p. 1-14;PMID: 29535397. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22804-w>.
17. Nguyen TT, et al. Curcumin effectively rescued Parkinson's disease-like phenotypes in a novel Drosophila melanogaster model with dUCH knockdown. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. 2018;PMID: 30057672. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/2038267>.
18. Mershin A et al. Learning and memory deficits upon TAU accumulation in Drosophila mushroom body neurons. *Learning & memory*, 2004. 11(3): p. 277-287;PMID: 15169857. Available from: <https://doi.org/10.1101/lm.70804>.
19. Iijima K, et al. Dissecting the pathological effects of human A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 in Drosophila: a potential model for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004. 101(17): p. 6623-6628;PMID: 15069204. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0400895101>.

# The role of UCH-L1 in some activities of nervous system

Truong Huynh Kim Thoa<sup>1,2</sup>, Mai Thi Thu Trinh<sup>1,2</sup>, Huynh Man Anh<sup>1,2</sup>, Dang Thi Phuong Thao<sup>1,2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## ABSTRACT

Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) plays an important role in the ubiquitin-proteasome system and distributes mostly in the brain. Previous studies showed that the mutation form or reduction of UCH-L1 related to neurodegenerative disorders such as Parkinson disease, Alzheimer disease and also involved to the oxidative stress. However the specific role of UCH-L1 on the activities of the nervous system has not yet well been understood. Among several models to study the role of UCH-L1, *Drosophila melanogaster* one showed several advantages particularly in the study of the neurodegeneration. To clarify the effects of UCH-L1 deficiency in neurons, we used *Drosophila* with motor and sensory neuron-specific knockdown of *dUCH* (*Drosophila* Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase) which is a homolog gene of human UCH-L1. The obtained results showed that the knockdown *dUCH* decreased the locomotive function in both larval and adult stages of *Drosophila*, and also gave negative effects to their learning and memory abilities. These results emphasized the roles of UCH-L1 in the neuronal health and suggested the possibility of using *D. melanogaster* as model for further studies of disease mechanisms or drug screening.

**Key words:** UCH-L1, dUCH, Ubiquitin proteasome system, neuron degeneration, motor function, memory

<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Biology and Biotechnology, University of Science, Ho Chi Minh City

<sup>2</sup>Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

## Correspondence

**Dang Thi Phuong Thao**, Department of Biochemistry, Faculty of Biology and Biotechnology, University of Science, Ho Chi Minh City

Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: thaodp@hcmus.edu.vn

## History

- Received: 19-4-2021
- Accepted: 20-7-2021
- Published: 06-8-2021

DOI : 10.32508/stdjns.v5i3.1056



## Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Cite this article :** Thoa T H K, Trinh M T T, Anh H M, Thao D T P. **The role of UCH-L1 in some activities of nervous system.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(3):1393-1400.