

29S-am10

アミロイドβペプチドと糖脂質分子との相互作用に関する計算機解析

○星野 忠次¹, Md Iqbal MAHMOOD¹, 松崎 勝巳²(¹千葉大院薬,²京大院薬)

【目的】糖脂質分子の1つであるGM1ガングリオシドは、アミロイドβタンパク質(Aβ)の凝集に関与する。Aβの脂質膜への吸着を行った実験から、GM1ガングリオシドにスフィンゴミエリン(SM)とコレステロール(CHL)を1:2:2の割合で含んだ膜にAβは凝集することが知られている。そこでこの組成の膜をモデル化して計算機シミュレーションを行うことで、AβのGM1含有脂質膜への吸着過程を調べた。

【方法】GM1含有脂質膜に水分子とイオン分子および1つのAβを含む計算モデルで70nsのMDシミュレーションを10回行った。次に、2つのAβを含む計算モデルで100nsのMDシミュレーションを5回行った。さらに、3つのAβを含む計算モデルで200nsのMDシミュレーションを2回実行した。

【結果】脂質膜モデルに1つのAβを含む系では、10回のうち4回の試行で、Aβが膜表面に安定に吸着した。Aβは、シミュレーション開始時は水層でランダムに運動しているものの、膜に近づくと、ある確率で膜に吸着した。一旦、膜に安定に吸着すると、自発的には脱離しないことも確認できた。1つのAβがGM1含有脂質膜に吸着した状態で、別のAβを水層に配置して計算すると、Aβはやはり水層で乱雑な動きを示した後に、膜表面に吸着した。最初のAβと同じ側の膜表面に吸着した場合には、2つのAβが会合する様子が観察された。

【考察】Aβの膜への吸着の初期段階では、Phe4, Tyr10, Phe19, Phe20の芳香族環とGM1糖残基の間でのCH-πあるいはOH-π相互作用が吸着を安定化させていることが確認できた。GM1クラスター上ではNeu5Acが会合した部分が存在する。AβのLys28の側鎖アミン基が、この会合部分に強く捕捉されると、Aβは更に強く膜に結合するようになることが判った。