

GM1 ミセルの親水性/疎水性境界面における アミロイドβペプチドのトポロジーの NMR 解析

○内海真穂^{1,2}、山口芳樹^{1,3}、笹川拓明²、山本直樹⁴、柳澤勝彦⁵、加藤晃一^{1,2,6,7}
(¹名古屋市立大学 大学院薬学研究科、²分子科学研究所、³理化学研究所、⁴立命館大学 薬学部、⁵長寿医療センター研究所、⁶岡崎統合バイオサイエンスセンター、⁷お茶の水女子大学 糖鎖科学教育研究センター)

NMR analyses of amyloid β-peptide lying on hydrophilic/hydrophobic interface of GM1 micelles

○Maho Utsumi^{1,2}, Yoshiki Yamaguchi^{1,3}, Hiroaki Sasakawa², Naoki Yamamoto⁴, Katsuhiko Yanagisawa⁵, and Koichi Kato^{1,2,6,7}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, ²Institute for Molecular Science, ³RIKEN, Advanced Science Institute, Systems Glycobiology Research Group, ⁴Ritsumeikan University, ⁵National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology, ⁶Okazaki Institute for Integrative Bioscience, ⁷Glycoscience Institute, Ochanomizu University)

Growing evidence has indicated that GM1 ganglioside specifically interacts with Amyloid β-peptide (Aβ) and thereby promotes Alzheimer's disease-associated Aβ assembly. To characterize the conformation of Aβ bound to the ganglioside, we performed NMR analyses using isotopically labeled Aβ(1-40) in association with GM1 and lyso-GM1 micelles. Our NMR data revealed that Aβ(1-40) lies on hydrophobic/hydrophilic interface of the ganglioside cluster exhibiting an up-and-down topological mode in which the two discontinuous α-helices and the C-terminal dipeptide segment are in contact with the hydrophobic interior, whereas the remaining disordered regions are exposed to the aqueous environment. These findings suggest that the ganglioside clusters serve as a unique platform for binding coupled with conformational transition of Aβ molecules, rendering their spatial rearrangements restricted to promote specific intermolecular interactions.

【目的】アルツハイマー病の発症にはアミロイドβペプチド(Aβ)の神経細胞膜への凝集・沈着が深く関わっている。神経細胞膜に豊富に存在する糖脂質である GM1 ガングリオシドは、Aβの重合を促進する環境因子の一つとして注目されており、Aβと GM1 の複合体が核となって Aβの凝集が促進される可能性が報告されている。本研究では、

キーワード:アミロイドβ、GM1 ガングリオシド、糖脂質-タンパク質相互作用、アルツハイマー病

○うつみ まほ、やまぐち よしき、ささかわ ひろあき、やまもと なおき、やなぎさわ かつひこ、かとう こういち

GM1 ガングリオシドとの相互作用が引き金となって開始する A β の重合メカニズムを解明するために、超高磁場 NMR 計測を行い、A β と GM1 の相互作用の構造的基盤を明らかにすることを試みた。

【結果および考察】 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^2H で三重標識した A β (1-40)を用いて 920 MHz 超高磁場 NMR 装置を利用した計測を行うことにより、これまでは観測が困難だった糖脂質ミセルに結合した状態の A β (1-40)の NMR シグナルを観測することに成功した。NMR 解析の結果から、A β (1-40)は中央部分に 2つの α ヘリックス構造を形成してガングリオシドミセルに結合しており、他の領域は特定の二次構造を形成していないことが判明した。また、飽和移動差スペクトル測定の結果から、A β (1-40)はガングリオシドクラスターの疎水性部分(脂質)と親水性部分(糖鎖)の境界面において、2つの α ヘリックスと C 末端のジペプチド部分(Val39-Val40)は疎水的環境に位置し、残りの領域(N 末端領域および α ヘリックスのリンカー領域)は親水的環境に露出しているトポロジーを呈していることが明らかとなった。

以上の結果より、ガングリオシドクラスターは A β 分子の構造遷移を誘起するとともにその空間配置を規定するような環境場を形成していることが明らかとなった。これにより A β 同士の特異的な分子間相互作用が促され、アミロイド形成に至るものと考察される。

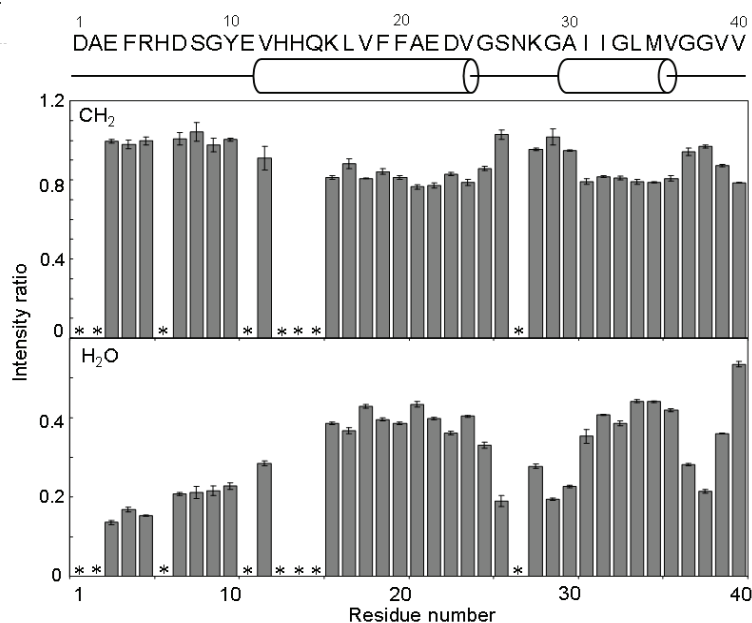


Fig.1 Plots of the intensity ratios of the backbone amide peaks with on-resonance and off-resonance irradiation of the acyl (CH₂) groups of lyso-GM1 (upper) and H₂O (lower). The location of α -helices are represented by cylinders along with the primary structure of A β (1-40) peptide. Asterisk indicates the amino acid residue that did not exhibit observable peak in the spectrum due to severe broadening. Intensity ratio are the mean \pm S.D. of three independent experiments.

【謝辞】 本研究は CREST/JST の支援により行われたものです。ここに謝意を表します。