

Role of phosphatidylserine in amyloid-beta oligomerization at asymmetric phospholipid bilayers

Jack Robinson, Nirod Kumar Sarangi, and Tia E. Keyes

Phys. Chem. Chem. Phys., **2023**, Advance Article

報告人:王鵬智 報告日期:2023/3/16

Alzheimer's disease (AD)為老年人常見的腦部疾病¹，會導致認知功能的喪失，在現今的研究當中，認為是由 Amyloid-beta peptide ($A\beta_{1-42}$)與常出現在神經元細胞膜上的陰離子 Phosphatidylserine (PS)產生交互作用²，導致斑塊在細胞外的堆積，本研究想要了解 $A\beta_{1-42}$ 對 PS 的作用力以及 $A\beta_{1-42}$ 的寡聚化過程。

作者使用 microcavity supported lipid bilayers(MSLB)³作為膜的模型，並利用電化學阻抗譜、原子力顯微鏡、共軛焦螢光顯微鏡分析 $A\beta_{1-42}$ 對 dioleoylphosphatidylcholine (DOPC)、dioleoylphosphatidylserine (DOPS)所形成不對稱的 MSLB 進行膜電容、電阻的分析，發現 $A\beta_{1-42}$ 與 DOPS 的濃度會影響彼此之間的相互作用：孔隙的快速形成、較慢的寡聚體聚合附著，當孔隙形成時會導致前期膜電阻的下降、電容的上升，而寡聚體的附著會導致後期膜電阻的回升、電容下降，且彼此在對電阻、電容的影響互為競爭關係。當固定在 1 μ M $A\beta_{1-42}$ 濃度，且外側膜葉的 DOPS 濃度小於 10 mol%時，觀察到只有孔隙的形成，若將 DOPS 的濃度改為 10 mol%時，發現孔隙的出現和 $A\beta_{1-42}$ 聚合成寡聚體並附著在膜上，若持續增加 DOPS 的濃度，會因為高濃度的 DOPS 促進 $A\beta_{1-42}$ 的疏水性作用力，導致寡聚體的快速生成；當固定 10 mol% DOPS 濃度時，在加入 100 nM $A\beta_{1-42}$ 後，因為 $A\beta_{1-42}$ 與 DOPS 的靜電吸引力造成孔隙的生成，若持續將 $A\beta_{1-42}$ 濃度提高，越容易形成寡聚體附著在膜上。

在人體中，細胞膜與蛋白質的互動是複雜的機制，作者希望藉由 MSLB 較為簡單的模型，將複雜的機制簡化後找到其背後機制，藉此可以提供未來對 AD 的預防治療。

參考資料:

1. Ross, C.A.; Porrier, M.A. *Nat. Med.* **2004**, *10*, S10-S17
2. Bonev, B.; Watts, A.; Bokvist, M.; Gröbner, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 2904-2910
3. Berselli, G.B.; Sarangi, N.K.; Ramadurai, S.; Murphy, P.V.; Keyes, T.E. *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, (8), 3404-3417