

球状錯体への包接によるアミロイド β 疎水性断片の二量体の構造解析

(東大院工¹・分子研²・東大国際高等研³) ○小野寺悠太¹・中間貴寛¹・矢木真穂²・加藤晃一²・藤田誠^{1,2,3}

Structural Analysis of Amyloid β Hydrophobic Fragment Dimers by Encapsulation in a Spherical Coordination Cage (¹Graduate School of Engineering, the University of Tokyo, ²Institute for Molecular Science, ³UTIAS, The University of Tokyo) ○Yuta Onodera,¹ Takahiro Nakama,¹ Maho Yagi-Utsumi,² Koichi Kato,² Makoto Fujita^{1,2,3}

The structural analysis of initial aggregates of amyloid β (A β) proteins, which have been presumed to be highly neurotoxic in Alzheimer's disease, is challenging due to their transient and heterogeneous nature. M₁₂L₂₄ spherical complexes, self-assembled from bis(pyridine) ligands (L) and Pd²⁺ ions (M), can prevent the aggregation of a protein by isolating it within the cavity, thus allowing for the analysis of the denatured transient structures.^{1,2)} In this study, we report structural analysis of a dimer of A β hydrophobic fragments by encapsulation in M₁₂L₂₄ cages (**Fig. 1**). Two ¹³C, ¹⁵N-isotope-labeled A β ₁₆₋₂₃ (KLVFFAED) were conjugated with bis(pyridine) and encapsulated in the cage. NMR spectroscopy indicated that the A β ₁₆₋₂₃ peptides in the cage were selectively dimerized by suppressing their random aggregation. 2D and 3D NMR analysis revealed a β -sheet association structure of A β ₁₆₋₂₃ in aqueous media. Intermolecular NOE indicated the proximity of side chains between two peptide chains.

Keywords : Amyloid β ; Protein encapsulation; Self-assembly; Alzheimer's disease; NMR structural analysis

アルツハイマー病において高い神経毒性を持つとされるアミロイド β (A β)タンパク質の初期会合体は、過渡的で不均一であるため、その構造解析は困難である。ビスピリジン配位子(L)と Pd²⁺イオン(M)の自己集合で形成される M₁₂L₂₄ 球状錯体は、包接したタンパク質の凝集を防ぎ、その変性過渡構造を単離・解析することができる^{1,2)}。本研究では、球状錯体への包接により A β 疎水性断片の二量体の構造解析を行った(**Fig. 1**)。¹³C, ¹⁵N 同位体標識 A β ₁₆₋₂₃ (KLVFFAED)を 2 つ縮合させた配位子を合成し、2 分子の A β ₁₆₋₂₃ を球状錯体へ包接した。A β 断片の無秩序な凝集を抑制することで、その選択的な二量化を NMR で観測することができた。2 次元・3 次元 NMR による解析の結果、水性条件で錯体内の A β ₁₆₋₂₃ が β シート性の会合構造をとることが示唆された。さらに NOESY NMR 解析により、ペプチド鎖間の側鎖の近接が示された。本発表では、錯体内に単離された A β ₁₆₋₂₃ の会合構造について議論する。

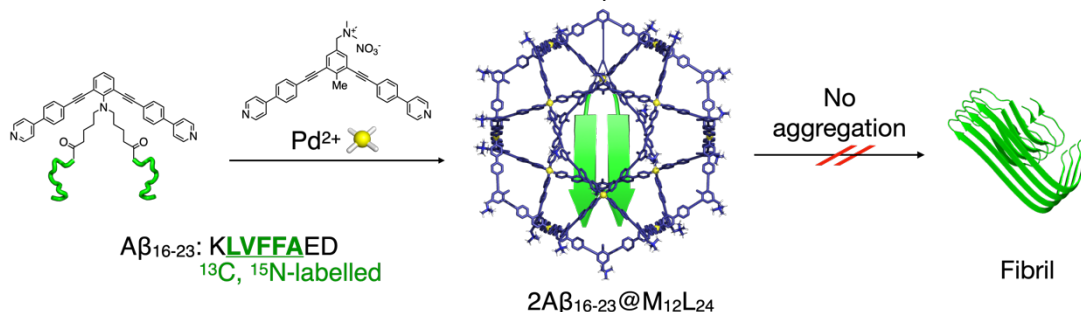


Fig. 1 Isolation of A β hydrophobic fragments by encapsulation in a self-assembled M₁₂L₂₄ spherical complex.

1) R. Ebihara, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Accepted*, e202419476. 2) T. Nakama, *et al.*, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 2910.