

自己集合球状錯体に包接したアミロイド β 疎水性断片二量体の NMR 構造解析

(東大院工¹・分子研²・京大 iCeMS³) ○小野寺悠太¹・竹内絵里奈¹・中間貴寛¹・矢木真穂²・藤田大士³・加藤晃一²・藤田誠^{1,2}

NMR analysis of dimeric structures of amyloid β hydrophobic fragments encapsulated in a self-assembled spherical complex (¹*Grad. School of Engineering, The Univ. of Tokyo*, ²*Institute for Molecular Science*, ³*iCeMS, Kyoto Univ.*) ○Yuta Onodera,¹ Erina Takeuchi¹, Takahiro Nakama,¹ Maho Yagi,² Daishi Fujita,³ Koichi Kato,² Makoto Fujita^{1,2}

Since initial aggregates of amyloid- β (A β) proteins are presumed to be highly neurotoxic in Alzheimer's disease, their structural analysis has been demanded. However, their structures remain to be solved because, in the A β fibrillation process, they are transient intermediates difficult to isolate. Previously, we have encapsulated two A β hydrophobic fragments in an M₁₂L₂₄ hollow spherical complex formed through the self-assembly of Pd²⁺ ions and bis(pyridine) ligands, and their selective dimerization was observed¹⁾. In this study, we report NMR structural analysis of the A β fragments encapsulated in the spherical complex with the aim of its dimeric structure determination (**Fig. 1**). By suppressing A β random aggregation through isolation in an M₁₂L₂₄ complex, the dimeric structures of A β fragments can be observed by NMR spectroscopy. Two ¹³C, ¹⁵N-labeled A β ₁₆₋₂₃ fragments (KLVFFAED) were encapsulated, and the dimeric structures in aqueous solvents were analyzed by multi-dimensional NMR. **Keywords** : Amyloid β ; Protein encapsulation; self-assembly; Alzheimer's disease; NMR analysis

アミロイド β (A β)タンパク質の初期会合体は、アルツハイマー型認知症において高い神経毒性を有すると考えられており、その構造を解析することが求められている。しかし、これらは凝集過程における過渡的な中間体であるため、単離が難しく、その構造は未解明である。以前、我々は Pd²⁺イオンとビスピリジン配位子の自己集合で形成される M₁₂L₂₄ 中空球状錯体に A β 疎水性断片 2 分子を包接し、その選択的な会合が示唆される結果を得た¹⁾。本研究では、この二量体の構造決定を目指して、球状錯体に包接された A β 疎水性断片の NMR 構造解析を行った (**Fig. 1**)。A β 断片 2 分子の包接により無秩序な凝集を抑制することで、二量体構造のみを単離し NMR 構造解析を行うことができた。¹³C, ¹⁵N 同位体標識した疎水性断片 A β ₁₆₋₂₃ (KLVFFAED)を球状錯体へ包接し、水性条件で会合した二量体構造を二次元、三次元 NMR により解析した。

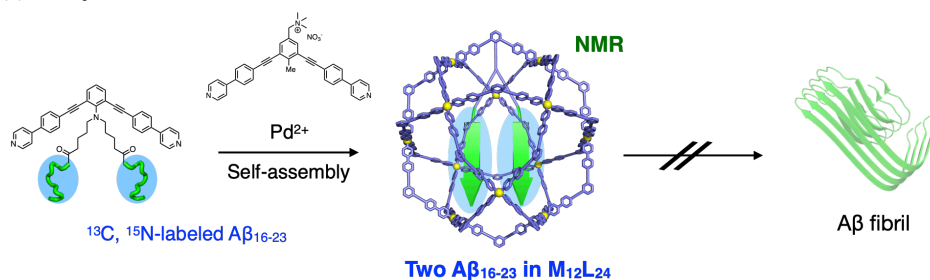


Fig. 1 NMR analysis of dimeric structures of A β ₁₆₋₂₃ (KLVFFAED) peptides by inhibition of A β aggregation via encapsulation in a self-assembled M₁₂L₂₄ hollow spherical complex

- 1) 竹内絵里奈, 中間貴寛, 矢木真穂, 藤田大士, 加藤晃一, 藤田誠, 日本化学会 第 102 春季年会, 2022, G301-3vn-14