

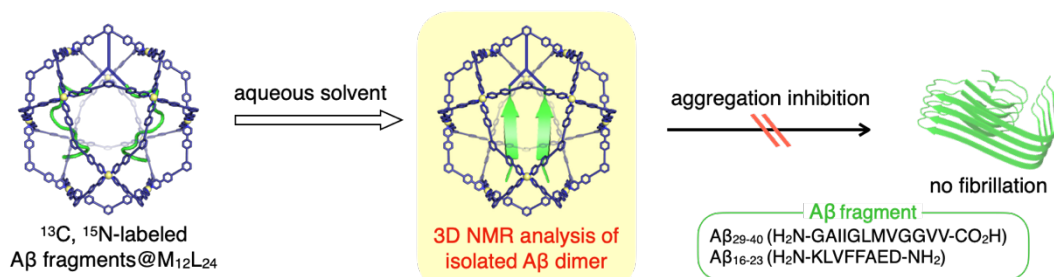
自己組織化中空錯体への閉じ込めによるアミロイド β 疎水性断片の凝集初期構造解析

(東大院工¹・分子研²・京大 iCeMS³) ○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}

Structure analysis of amyloid- β hydrophobic fragments in the initial aggregation by confinement within a hollow self-assembled cage (¹*Grad. School of Engineering, The Univ. of Tokyo*, ²*Institute for Molecular Science*, ³*iCeMS, Kyoto Univ.*) ○Erina Takeuchi,¹ Takahiro Nakama,¹ Maho Yagi-Utsumi,² Daishi Fujita,³ Koichi Kato,² Makoto Fujita^{1,2}

The aggregation of amyloid β (A β), associated with Alzheimer's disease, is suggested to show high neurotoxicity in the initial oligomeric state. However, the aggregation structures are still elusive because they are too transient to isolate. We have previously encapsulated a protein in an M₁₂L₂₄ hollow complex self-assembled from ligands and Pd(II) ions.^[1,2] It was shown that the protein was stabilized by preventing it from aggregation in an isolated space of the cage. In this study, we applied this confinement effect within an M₁₂L₂₄ complex to analyze the transient structures of A β hydrophobic fragments (A β ₁₆₋₂₃, A β ₂₉₋₄₀) in the initial aggregation (Figure). The encapsulation of two A β fragments in the cage would enable us to isolate and analyze the dimeric structures. A ligand conjugated with two A β fragments was synthesized, and the two peptides were specifically encapsulated. We measured 3D NMR of ¹³C, ¹⁵N-labeled A β fragments within M₁₂L₂₄ and analyzed the structural change as the water content was increased. **Keywords :** amyloid beta, self-assembled cage, protein encapsulation, transient structure, protein structure analysis

アルツハイマー病の原因とされるアミロイド β (A β)の凝集において、初期会合体が強い神経毒性を有すると考えられている。しかし、その過渡的な凝集構造は、単離が困難であるため未解明である。我々は以前、有機配位子と Pd(II)イオンの自己集合により形成する M₁₂L₂₄ 中空錯体へタンパク質を包接し、錯体内で凝集が抑制されることでタンパク質が安定化することを見出した^[1,2]。本研究では、この M₁₂L₂₄ 錯体への閉じ込め効果を利用し、A β 疎水性断片(A β ₁₆₋₂₃, A β ₂₉₋₄₀)の凝集初期構造の解析を試みた(図)。A β ペプチドを M₁₂L₂₄ 錯体へ2分子だけ包接することで、凝集初期の二量体構造を単離し観測できると考えた。A β 断片ペプチドを2つ縮合した配位子を合成し、M₁₂L₂₄ 錯体へA β 断片2分子を選択的に包接した。¹³C, ¹⁵N 標識された A β 断片包接体の三次元 NMR を測定し、水系溶媒への置換に伴う構造変化を解析した。



[1] D. Fujita, *et al.*, *Chem* **2021**, 7, 2672–2683. [2] 竹内絵里奈, 鈴木亮人, 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 101 春季年会, **2021**, P02-3pm-24.