



# 小角散乱による天然変性蛋白質 $\alpha$ -シヌクレインの溶液構造解析

杉本泰伸<sup>1</sup>、河野史明<sup>2</sup>、松尾龍人<sup>2</sup>、藤原悟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学

<sup>2</sup>量子科学技術研究開発機構

キーワード：X線小角散乱，シヌクレイン，天然変性蛋白質，アミロイド線維

## 1. 背景と研究目的

蛋白質  $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ Syn) は、単離された状態では特定の構造を持たない天然変性蛋白質であるが、繊維状の異常凝集体であるアミロイド線維を形成する。この  $\alpha$ Syn のアミロイド線維形成は、パーキンソン病発症に深い関わりを持つと言われている。従って、 $\alpha$ Syn のアミロイド線維形成機構解明は、パーキンソン病発症機構解明の上で重要である。さらに、 $\alpha$ Syn のアミロイド線維における水和水の重要性が指摘されている<sup>[1]</sup>ため、水と構造まで含めた解析が重要と考えられる。天然変性蛋白質の構造の特徴づけには小角散乱が適している。特に、蛋白質の水和構造情報は、X線小角散乱と中性子小角散乱を組み合わせることで抽出できる<sup>[2]</sup>。我々は、水和構造情報抽出を見据えた系統的な小角散乱研究の一環として、 $\alpha$ Syn の X 線小角散乱実験を行った。

## 2. 実験内容

$\alpha$ Syn は、試料溶液の条件に依存して、その構造が変化する可能性がある<sup>[3]</sup>ため、今回のマシンタイムでは、種々の溶液条件下での  $\alpha$ Syn の X 線小角散乱実験を行った。特に、塩濃度と pH の影響を調べるために、20 mM HEPES (pH 7.4)、20 mM HEPES (pH 7.4) + 150 mM NaCl 及び 20 mM Na-acetate (pH 4.0) 溶液中の  $\alpha$ Syn について測定を行った。

## 3. 結果および考察

Fig.1 は、上記 3 条件での X 線小角散乱曲線の例である。それぞれの条件で明らかに散乱曲線が異なっている。実際、Guinier 解析を実施した結果、 $\alpha$ Syn の慣性半径は、pH 7.4、pH 7.4 + 150 mM NaCl 及び pH 4.0 のそれぞれにおいて、27 Å、43 Å、35 Å と大きく異なることが明らかとなった。これらの結果は、塩の存在あるいは pH 変化により、 $\alpha$ Syn の folding の程度が変化することを示している。塩の添加や pH の変化で  $\alpha$ Syn のアミロイド線維形成能が変化する。本実験の結果は、 $\alpha$ Syn の構造変化とアミロイド線維形成能が相関することを示唆しており、アミロイド線維形成機構解明の上での  $\alpha$ Syn の構造解析の重要性を示すものである。

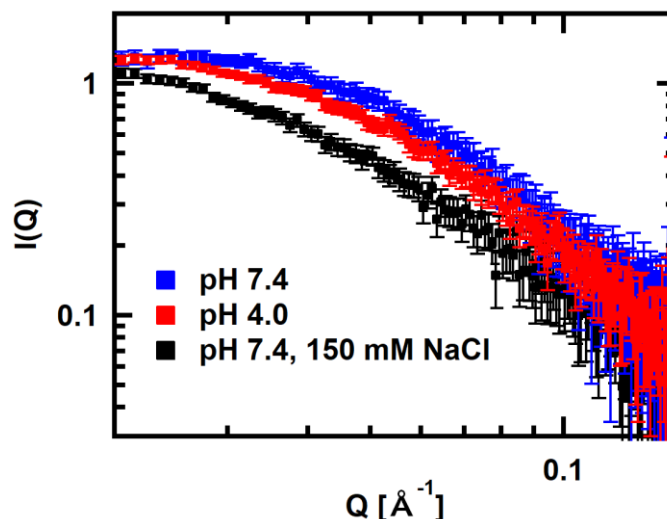


Fig. 1  $\alpha$ Syn の X 線小角散乱曲線の例。それぞれの条件下における濃度約 4.5 mg/ml の試料の曲線を示した。

## 4. 参考文献

1. S. Fujiwara et al., *PLOS ONE* **11** (2016) e0151447.
2. D.I. Svergun, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95** (1998) 2267-2272.
3. V.N. Uversky, et al., *J. Biol. Chem.* **276** (2001) 10737-10744.