

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(研究領域提案型)」
 π造形科学: 電子と構造のダイナミズム制御による新機能創出領域略称名「π造形」
 領域番号2601(平成26~30年度)



研究ハイライト

膜に新たな機能を埋め込む

村岡貴博 博士(東京農工大学)



村岡研究室のみなさん

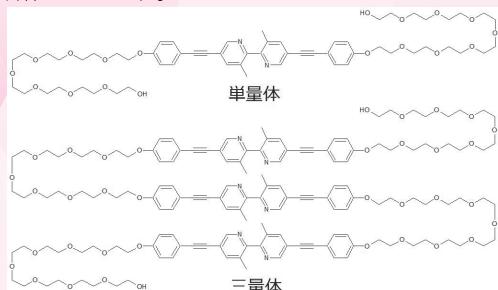
生体分子の持つ優れた機能を模倣し、それを越える分子を創り出すことは、化学領域における重要なテーマです。中でも膜タンパク質は、その標的として大変魅力的です。その特異な構造と、外部からの刺激に応じて細胞内部に情報を伝える優れた機能を、人工分子で再現するのは非常にチャレンジングです。

代表的な膜タンパク質は、水溶性部分と脂溶性部分とが交互に繰り返されたアミノ酸配列を持ちます。この水溶性部分が折り返されながら細胞表面と内部に露出し、脂溶性部分が膜内に埋まった形の、特徴的な高次構造をとっています。

本領域の村岡貴博博士はこれまで、膜タンパク質の持つこうした機能と構造を、比較的シンプルな化合物で巧みに再現することに成功しています。芳香環とアルキンから成る剛直な脂溶性部分と、水溶性で柔軟なポリエチレングリコール鎖を交互につなぐ基本設計がポイントになっています。

そして今回、村岡博士のグループでは、人工的な機械受容チャネルの創出に成功しました(*J. Am. Chem. Soc.*, DOI:10.1021/jacs.7b09515)。これは、細胞膜にかかる力に反応してイオンを透過させるタイプのチャネルです。

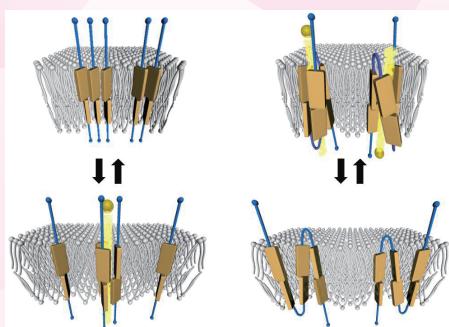
これを人工分子で再現するため、村岡博士らは脂溶性部分の芳香環として、メチル基のついたビピリジル骨格を採用しました。分子間の会合力を弱め、膜の張力に対して反応しやすくなる工夫です。また比較の対象とするため、図のような単量体と三量体を合成しています。



脂質二重膜のベシクルを形成させ、ここにグルコースを添加していくことで、浸透圧によって膜に張力をかける方法が用いられています。こうして張力を変化させながら、膜内の単量体および三量体の挙動を観測しました。

興味深いことに、単量体と三量体は全く異なる挙動を示すことが明らかになりました。すなわち、単量体は張力を上げていくとチャネルを形成したのに対し、三量体では最初からチャネルを作っており、張力を上げていくと崩れるという結果でした。

これは、単量体では当初、芳香環が重なり合う形でスタッキーし、チャネルを形成しないものの、張力がかかると膜が緩むことで分子の自由度が上がり、筒状に並んでチャネルを作るとみられます。一方、三量体では共有結合で結ばれているため動きが制限され、最初からチャネルを形成するものの、膜が緩むとその構造が崩れる、と解釈されています。



村岡博士は「超分子膜タンパク質と同様の挙動を示し、偶然ではあるが同程度の張力でチャネルが開く系を見出したことは興味深い」とコメントしています。また人体における機械受容チャネルは、聴覚細胞で鍵となる働きを演じていることから「将来、人工チャネルを聴覚細胞の膜に埋め込んだ、"分子補聴器"につながるかもしれない」とのことです。人工分子で生きた細胞に新たな機能を付け加えられれば画期的で、実現に大いに期待したいところです。

本領域では、領域外の博士課程学生や若手研究者向けのインターンシップとして
π造形スクールを開校します。詳しくは、本領域ウェブサイトをご覧下さい。
<http://pi-figuration.jp>

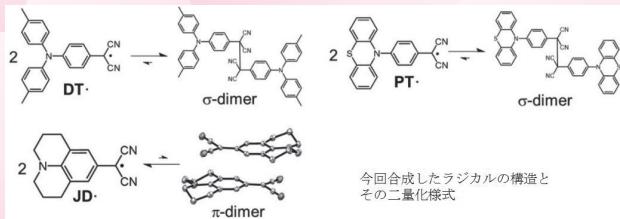
研究ハイライト

結合とは、ラジカルとは 関修平 博士(京都大学)

「ラジカルは不安定で反応性が高い」というのは化学者にとっての常識ですが、一方で安定に存在できるラジカルも知られています。本領域の関修平博士は、その境界がどこにあるのかを探る研究を行なっています。

ジシアノメチルラジカルは比較的安定なラジカルの一種であり、ダイマーとの間で平衡状態となっていますが、この平衡は圧倒的にダイマー側に偏っています。そこで関博士らは、置換基を導入することでこれをチューニングすることを考えました(*Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: 10.1002/ange.201710354)。具体的には、4位にアミノ基が結合したフェニル基を導入することで、ラジカルのスピンを非局在化させ、平衡をラジカル側に移動させられないかという発想です。

置換基として、ジトリルアミノ基、フェノチアジン基、ジュロリジン基を持った誘導体(それぞれDT[•]、PT[•]、JD[•]と表記)を合成し、その挙動を調べてみると、意外なことがわかつてきました。DT[•]およびPT[•]では、温度を下げるによってラジカルが減少し、σ結合で結びついたダイマーを形成しました。しかしJD[•]では、温度を変えても大きな変化ではなく、溶液や結晶も青色を保っていました。



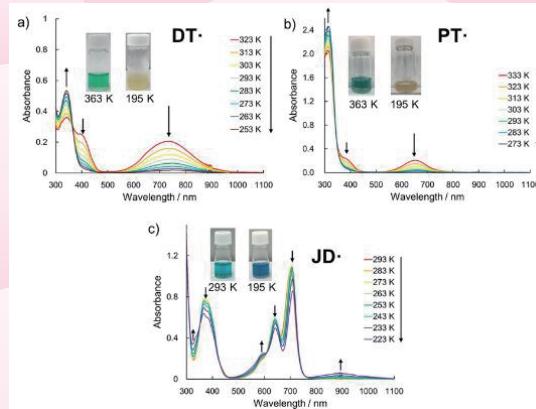
そこでJD[•]のX線結晶解析を行なってみたところ、驚くべきことにラジカル同士がσ結合しているのではなく、互いに反対向きに重なったπダイマーを形成していることがわかりました。中性ラジカルの安定なπダイマーは、これまでフェナレニルラジカルなど数例しか知られておらず、極めて珍しいものです。何より、



関研究室のみなさん

こうしたわずかな構造の違いで、全く違った結合形式が現れることがあります。

密度汎関数(DFT)法による理論計算の結果、2つの分子間の SOMO-SOMO相互作用の寄与は比較的小さく、電気双極子同士の相互作用がより重要であることがわかっています。またJD[•]のみがπダイマーを形成したのは、アミノ基がベンゼン環と同じ平面上に固定され、立体反発が減少していることが要因とみられます。



各ラジカル溶液の吸収スペクトルの温度変化

こうした弱い結合は、熱や圧力などによって変化を受けやすいため、刺激応答材料などへの応用が考えられます。しかし何より、化学結合の本質に直接に迫る研究であり、その奥深さを改めて示した点に大きな意義があると思えます。

また、特筆すべきこととして、この研究には高校生が著者として名を連ねています。京都大学の高大接続プログラムで選抜を受けた平翔太さんが研究に参加し、合成・構造解析・結晶作成・量子化学計算などを分担したことです。高校3年生ながら知識・技術とも驚くほどのレベルに達していたということで、未来の研究者養成のあり方、考え方にも大きな一石を投じた事例といえそうです。

もっと詳しく→ <http://pi-figuration.jp>