

Title	The switching of chemical properties by photo-stimulation
Author(s)	松平, 崇
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/202
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【7】

氏 名	まつ ひら たかし 松 平 崇
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 3 8 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 6 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科高分子科学専攻
学 位 論 文 名	THE SWITCHING OF CHEMICAL PROPERTIES BY PHOTO-STIMULATION (光刺激による化学的性質の切り替え)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山本 仁 (副査) 教 授 原田 明 教 授 佐藤 尚弘

論文内容の要旨

本論文では分子内 NH \cdots O 水素結合の光スイッチングによるカルボキシレートやフェノレートといったオキシアニオンの物性制御について報告している。本研究の目的は、天然の酵素が蛋白全体の大きな構造変化で行っている分子内水素結合の切り替えを、光異性化する骨格を用いることにより最小限の構造変化で再現することである。これにより、酵素が行っているようなオキシアニオンの物性制御（酸性度、求核性、酸化還元電位、金属との結合）を光刺激により、低分子で再現可能であることを示した。本論文は以下のテーマを含んでいる。

光スイッチングデバイスの開発

光刺激により分子内水素結合を切り替え可能な化合物の設計と合成を行った。光異性化する骨格であるベンジリデンアニリン、または桂皮酸骨格に、カルボキシル基（またはフェノール性水酸基）とアミド結合を導入することで、二重結合の *trans/cis* 光異性化に伴う NH \cdots O 距離の切り替えを達成している。

水素結合の切り替えに伴う酸性度の光制御

分子内水素結合の切り替えに伴う酸性度の変化を追跡した。光異性化に伴いアニオン状態で分子内 NH \cdots O 水素結合を形成する化合物は pK_a が減少し、逆に異性化に伴い水素結合が切断される化合物は pK_a が増大した。本論文では、酸性度の変化を評価する手法として、電位差滴定により直接的に算出する方法の他に、有機溶媒中で相対的な酸性度差を算出する方法も提唱している。

PYP をモチーフとした新規光サイクル

Pphotoactive Yellow Protein (PYP) は、光受容性蛋白質の一種で紅色光合成細菌の負の走行性を司るセンサー蛋白として機能しているとされる。PYP の光サイクルにおいては、フェノレートへの分子内水素結合を切り替えることで、水酸基のプロトン化、デプロトン化を制御している。筆者は PYP のフォトサイクルをモチーフとして、プロトン化、脱プロトン化過程を含む、人工低分子による新規光サイクルを構築した。プロトン化と光異性化を制御するドライビングフォースとなるのは、フェノレートへの分子内水素結合の切り替えに伴う酸性度の変化と、デプロトン化に伴う吸収極大波長の変化である。本研究で得られた結果からは、この光サイクルを用いてプロトンのポンピングを達成できる可能性が示唆された。

ショートペプチドの分子内水素結合の光刺激による組み替え

分子内水素結合の光スイッチングデバイスを、ショートペプチドの C 末端に導入し、光異性化に伴う水素結合様式の変化と、ペプチド構造の変化を追跡した。 ^1H NMR による溶液構造解析の結果、カルボン酸状態で直鎖状の構造をとっていたペプチドが、アニオン化-光異性化に伴い、複数の分子内 NH \cdots O 水素結合を形成することで、ターン状の構造を取ることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

天然の蛋白質において水素結合が果たす役割のうち、重要な機能の一つに酵素などの反応性の制御が挙げられる。例えば、加水分解酵素の一種である、ペプシンの活性中心に置いてはアスパラギン酸31の側鎖カルボキシレートに対して複数の水素結合の形成が確認されている。このカルボキシル基は容易に脱プロトン化して、活性種であるヒドロキシルイオンを生成するとされているが、このように安定に存在するカルボキシレートが、加水分解反応を引き起こすほど強い求核性を示すことは、化学的な見地から考えると矛盾した現象である。酵

素はこのようなカルボキシレートの性質制御を分子内水素結合の切り替えにより達成していると考えられる。

学位申請者は、このような酵素の休止、活性状態の切り替えモデルを1分子で達成することを目指し、光刺激により分子内水素結合を切り替え可能なスイッチングデバイスを開発した。天然の酵素では非常に穏和な条件下で、低い活性化エネルギーで活性種と休止種を切り替えているが、学位申請者は、大きな障壁を光エネルギーにより越えさせることで、任意のタイミングによる切り替えを達成している。このように、水素結合を切り替えることでカルボキシレートの物性を制御するという発想の研究は前例が無く、酵素で行っているような、休止、活性化、二状態のコントロールを単一の分子で行うことができれば、活性中心の再現となりうると考えられる。本博士論文では以下の点を明らかにしている。1) 光スイッチングデバイスの開発、2) 水素結合の切り替えに伴う酸性度の光制御、3) PYPをモチーフとした新規光サイクル、4) ショートペプチドの分子内水素結合の光刺激による組み替え。学位申請者は、さらに異なるアプローチとして、水素結合スイッチングデバイスをショートペプチドの末端に導入することで、ペプチドの水素結合様式の光刺激による切り替えも達成している。このように、水素結合のスイッチングデバイスという発想をペプチド蛋白に導入することで、蛋白中の任意の水素結合に対して外部刺激により摂動を与えることができるようになると考えられ、これまで不可能であった蛋白質の反応における水素結合の効果の動的な追跡を行う上で有用なツールとなりうると考えられる。

以上のように、本申請者は、独創的な発想のもとに、天然のペプチドの水素結合切り替えに応用可能な水素結合スイッチングデバイスを開発した。このスイッチングデバイスは、酵素反応の再現のみならず、将来蛋白質のダイナミックな動きを制御しうるツールとして展開していくことが期待できる。従って、本論文は博士（理学）の学位論文として、十分価値あるものと認める。