

Title	Evaluation and Control of Alcohol-Induced Structural Changes of Proteins and Nano Self-Assemblies for Novel Bioprocesses
Author(s)	洪, 東杓
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42197">https://hdl.handle.net/11094/42197</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	洪 東 杓
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 15514 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科化学系専攻
学位論文名	Evaluation and Control of Alcohol-Induced Structural Changes of Proteins and Nano Self-Assemblies for Novel Bioprocesses (アルコール分子によるタンパク質・ナノ自己集合体の構造変化の評価および制御と新規なバイオプロセスへの応用)
論文審査委員	(主査) 教授 久保井亮一  (副査) 教授 駒沢 勲 教授 金田 清臣

### 論文内容の要旨

生体高分子や脂質・界面活性剤等の両親媒性分子からなる自己集合体、逆ミセル、リポソームなどのマイクロ界面を有する秩序構造は、環境因子の変化に敏感に応答して機能を発現するため、その構造変化の定量的評価と制御はバイオテクノロジーのみならず医学・薬学・生理学など多くの分野において重要な意味を持っている。一方、これらの多くの分野で汎用されている各種のアルコール分子は、その両親媒性と動的な秩序構造形成能に関連して、脂質・タンパク質等の自己集合体やマイクロ界面の構造・特性を制御する物質としての利用が期待される。しかし、アルコール分子によるタンパク質や両親媒性分子間の相互作用および秩序構造の変化に及ぼす効果やその分子機構の詳細は、まだ明らかにされていない。

本研究では、種々のアルコール分子が生体高分子やナノ自己集合体、マイクロ界面の構造変化に及ぼす影響を定量的・体系的に評価し、アルコール分子の作用機構を明らかにすると共に、その構造制御を用いた新規なバイオプロセスの開発を目的とする。

第1章では、タンパク質の構造変化に及ぼすアルコールの作用機構を調べるため、主にタンパク質の変性と凝集挙動に注目し、アルコール分子の効果を静電的相互作用(溶媒の誘電率)や分子内水素結合力、疎水的相互作用などの観点から検討を行った。その結果、アルコール分子の疎水性に起因するアルコール分子の動的なクラスタ形成がタンパク質の構造変化に最も大きく寄与していることを明らかにした。第2章では、ナノ自己集合体における両親媒性分子間の相互作用や集合体の会合構造化に及ぼすアルコールの効果について検討した。特に、逆ミセル系の特性変化についてはミセルクラスタ形成現象を反映しているパーコレーション現象を用いて定量的に評価可能であることを明らかにした。さらに、種々のアルコールの関与するミセルクラスタ形成現象を調べた結果、アルコール分子の各グループ(アルキル基、水酸基、ハロゲン原子)の影響が異なること、またアルコール分子の表面積ないし疎水性  $\log P$  と良好に相関できることを見いだした。これより、アルコール分子を適切に設計することによってミセル界面の特性を精密に制御可能であることを明らかにした。さらに、種々の生体・合成高分子のミセル内可溶化によるミセル界面との相互作用を定量的に評価し、水性二相分配系を用いて定量的に評価した可溶化高分子の表面特性との関係を明らかにした。第3章では、得られた知見を総合し、アルコール分子によりタンパク質やナノ自己集合体の構造を制御した新規なバイオ分離・反応プロセスの開発について検討した。1、2章で評価したアルコールによるタンパク質や逆ミセル系の構造変化に基づき、逆ミセル系を用いたタンパク質の分離プロセスの大きな問題である逆抽出プロセスの改

善に成功し、効率的な抽出分離プロセスを開発した。また、アルコール分子を用いた逆ミセル内酵素活性の制御法や変性タンパク質の再活性化プロセスを提案した。

以上の研究成果は、タンパク質およびナノ自己集合体などの高次の秩序構造形成を利用するバイオプロセスにおける適切な構造変化の評価と制御、また、アルコール分子を用いたマイクロ界面の合理的な設計開発に寄与するものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

生体高分子や脂質・界面活性剤等の両親媒性分子からなる自己集合体、逆ミセル、リポソームなどのマイクロ界面を有する秩序構造は、環境因子の変化に応答し構造を変化して機能を発現するため、その構造変化の定量的評価と制御はバイオテクノロジーなど多くの分野において重要な意味を持っている。本論文では、種々のアルコール分子が生体高分子やナノ自己集合体、マイクロ界面の構造変化に及ぼす影響を定量的・体系的に評価し、アルコール分子の作用機構を明らかにすると共に、その構造制御を用いた新規なバイオプロセスの開発を試みたものであり、主な結果は次の通りである。

まず、タンパク質の構造変化に及ぼすアルコールの作用機構を調べるため、主にタンパク質の変性と凝集挙動に注目し、アルコール分子の効果を静電的相互作用（溶媒の誘電率）や分子内水素結合力、疎水的相互作用などの観点から検討を行った。その結果、アルコール分子の疎水性に起因するアルコール分子の動的なクラスタ形成がタンパク質の構造変化に最も大きく寄与していることを明らかにした。次に、ナノ自己集合体における両親媒性分子間の相互作用や集合体の会合構造化に及ぼすアルコールの効果を明らかにするため、特に逆ミセル系の特性変化についてはミセルクラスタ形成現象を反映しているパーコレーション現象を用いて定量的に評価した。さらに、種々のアルコールの関与するミセルクラスタ形成現象を調べ、アルコール分子の各グループ（アルキル基、水酸基、ハロゲン原子）の影響が異なること、またアルコール分子の表面積ないし疎水性  $\log P$  と良好に相関できることを見いだした。これより、アルコール分子を適切に設計することによってミセル界面の特性を精密に制御可能であることを明らかにした。さらに、種々の生体・合成高分子のミセル内可溶化によるミセル界面との相互作用を定量的に評価し、水性二相分配系を用いて定量的に評価した可溶化高分子の表面特性との関係を明らかにした。以上の結果に基づき、アルコール分子によりタンパク質やナノ自己集合体の構造を制御した新規なバイオ分離・反応プロセスを開発した。特に、逆ミセル系を用いたタンパク質の分離プロセスの大きな問題である逆抽出プロセスが改善できた効率的な抽出分離プロセスを開発した。また、アルコール分子を用いた逆ミセル内酵素活性の制御法や変性タンパク質の再活性化プロセスを開発した。

以上のように、本論文はタンパク質およびナノ自己集合体などの高次の秩序構造形成を利用するバイオプロセスにおける適切な構造変化の評価と制御、また、アルコール分子を用いたマイクロ界面の合理的な設計が可能であることを明らかにした。よって、博士（工学）の学位論文として評価があるものと認める。