The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Conformation of the Rhodopsin Chromophore : Studies with Synthetic Chiral Retinoids
Author(s)	藤本, ゆかり
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43228
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【20】

氏　　名	藤　本　ゆかり（ふじ もと ゆか り）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学 位 記 番 号	第　16690　号
学位授与年月日	平成14年3月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Conformation of the Rhodopsin Chromophore: Studies with Synthetic Chiral Retinoids （視物質ロドプシンにおける発色団のコンホメーション－光学活性な合成レチノイドを用いた研究）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　楠本　正一 （副査） 教　授　小田　雅司　　教　授　相本　三郎　　教　授　村田　道雄 助教授　深瀬　浩一

論 文 内 容 の 要 旨

動物の視覚において光を検知する役割を果たしている視物質ロドプシン（Rh）は、代表的なGタンパク質共役型受容体（G protein-coupled receptor, GPCR）として知られる膜糖タンパク質であり、7つの膜貫通α－ヘリックスを持つアポタンパク質オプシンと発色団11-*cis*-レチナールが、プロトン化シッフ塩基（protonated Schiff base）を介して結合している。発色団11-*cis*-レチナールの光による*trans*体への異性化が、視覚における最初のステップであることが知られており、その分子構造と機能について大きな関心が寄せられていると同時に、生体内での多くの重要な信号伝達にかかわるGPCRのモデルとしても近年注目が集まっている。Rhの光感度が最大となる吸収極大波長は発色団のコンホメーションに起因しており、またその立体構造は光活性化時のRh自身の構造変化を考察する上でも大きな鍵である。しかしながら、種々の試みにも関わらず、11-*cis*-レチナールのコンホメーション、特にその構造を大きく規定すると考えられる6/7位と12/13位のねじれの向きについては実験的にはっきりした結果が得られていなかった。

そこで本研究において、11-*cis*-レチナールの6/7位を5員環により鏡像的な2方向へ固定したレチナール類縁体、および11/12位をビシクロ［5.1.0］オクタン環で鏡像的な2方向へ固定したレチナール類縁体を合成し、これら化合物によるRhの再構成、及び得られたロドプシンアナログのCD測定等を行い、レチナール発色団の6/7位と12/13位のねじれの向きおよびコンホメーションについての考察を行った。

まずそれぞれのレチナール類縁体について両鏡像体の合成を行った。合成した化合物についてオプシンとの結合によるRh再構成を試みた結果、オプシンは6/7位および12/13位のねじれの向きをそれぞれ認識し、一方の鏡像体のみと結合した。結合の明らかな選択性、および得られたロドプシンアナログのCDスペクトルの解析結果等から、天然Rh中での11-*cis*-レチナールの6/7位が6-*s*-*cis*であり、－35℃に近い値の負のねじれを持つ事が示された。また、同時に12/13位のねじれについては、＋150℃に近い正のねじれを持つことが示された。12/13位を固定したレチナール類縁体のコンホメーション解析においては、NMR、特に^{13}C-^{1}H-coupled-HSQCを用いたスピン結合定数（$^{3}J_{H,H}$）の詳細な解析により決定した。

本研究により、Rhにおける吸収極大波長を規定する要因となる発色団レチナールのコンホメーション、特に6/7位および12/13位のねじれの向きを決定することができた。この成果により、発色団レチナールのシス体からトランス体への異性化時における分子の回転方向を予測することができ、ロドプシンの構造変化におけるタンパク質とレチ

ナールの相互作用に関するさらなる解析を可能とした。

論文審査の結果の要旨

本論文は11-*cis*-レチナールの6/7位および11/12位をそれぞれ固定した人工的な両鏡像体化合物の合成とコンホメーション解析、さらに天然型ロドプシンとそれら合成化合物を取り込んだ再構成ロドプシンアナログとのCDスペクトルの比較などを通じて、視物質ロドプシン中にあるレチナールの上記の二つの単結合のねじれについて論じたものである。化合物面からロドプシン中のレチナールのキラルコンホメーションに明確な証拠を与えたこの成果は、視覚に関わる蛋白質の動きの理解に新たな一歩となる優れたものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認める。