

物性化学 第15回

超分子・分子機械・生体分子

1. 超分子

そもそも、超分子とは何だろうか？

分子と分子の間には、さまざまな相互作用が働く事がある。例えば水素結合、配位結合、 π - π 相互作用、ファンデルワールス力.....etc.
これら「共有結合よりもだいぶ弱い相互作用」などによって

- ・複数の分子が結び付き、より大きな構造体を作り
- ・新しい特性を発揮する

ようなものを、「超分子」と呼ぶ。

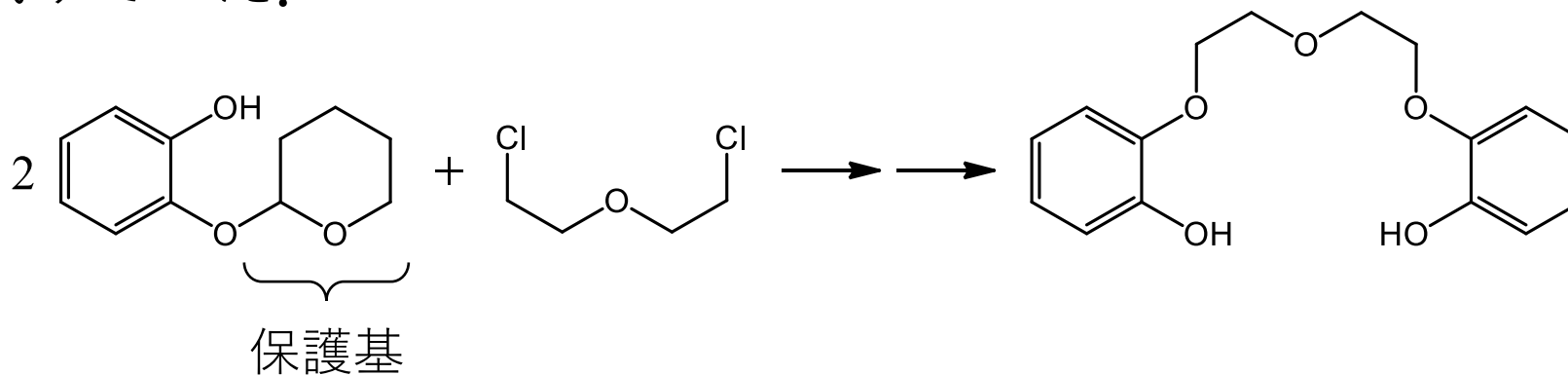
※実際には超分子の定義は難しい。もっと広く、
「分子が集合する事で新たな機能を発揮するようになるもの」
と定義する人もいれば（この定義の場合、結晶ですら超分子に分類される可能性がある）、もっと狭く定義する人もいる。

以前の講義で出た「ミセル」（ミセルの一種である細胞膜も）は、界面活性剤の分子が疎水性相互作用により多数集合したもののなので超分子と見なせるし、前回取り上げたMOFも「無数の配位子と金属イオンが集積する事で、新たな機能を発揮している」ため、超分子の一種である。

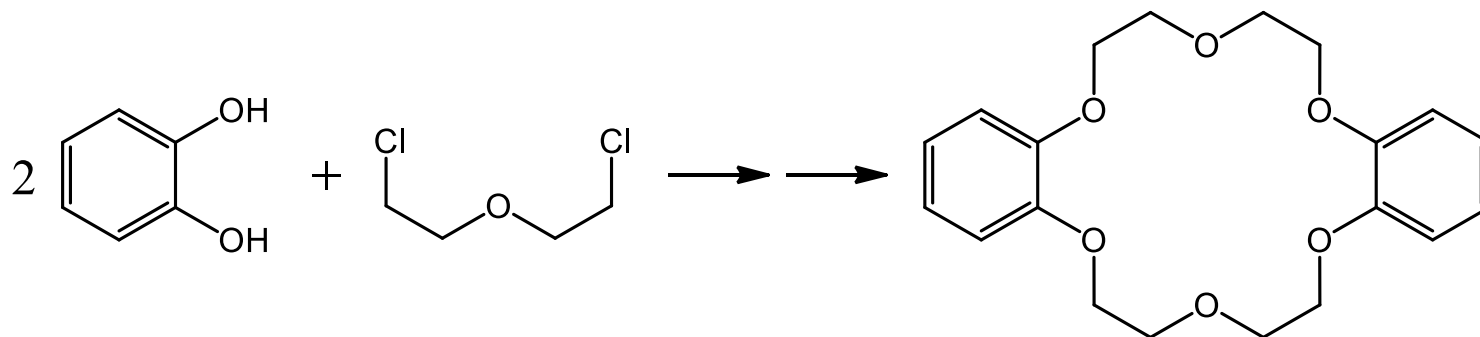
また細胞中で働く各種の酵素も、いくつかのタンパク質分子が水素結合や静電的な引力などにより結合してできているものも多く存在しており、それらもまた超分子であると言える。

1-1. 超分子化学の始まり

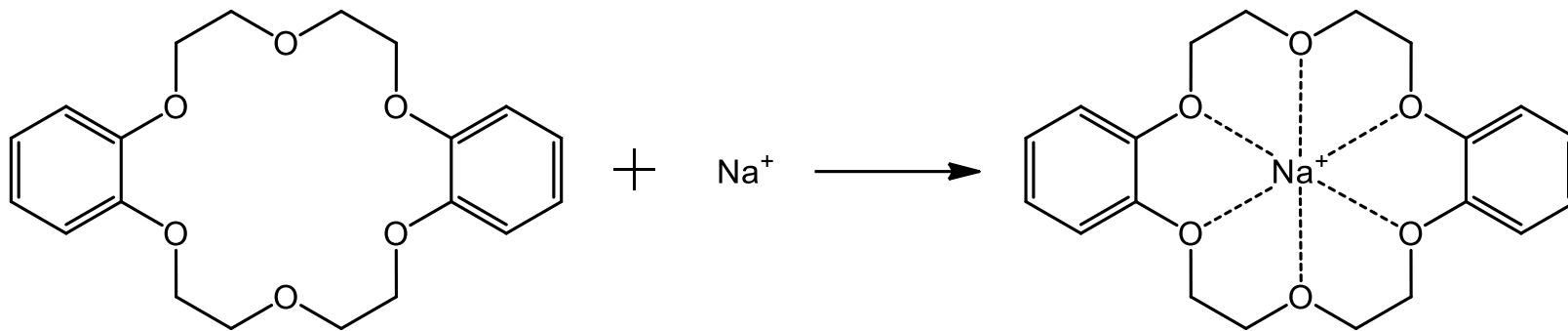
1967年頃、世界有数の化学会社であるアメリカのデュポン（ナイロンやテフロンを開発した会社）の研究者ペダーセンは、以下のような物質の合成を試みていた。



ところが、原料の質が悪く、保護基の付いていない分子が少量混入していたため、予想外の分子がわずかに生成していた（収率0.4%）。



この生成した分子を単離し，その性質や構造を決定していく過程で，この分子が Na^+ イオンを選択的に取り込み，その状態で有機溶媒に良く溶ける，という事を見出す事となる。



こういった $(-\text{C}_2\text{H}_4-\text{O}-)_n$ という環状構造をもつ化合物は，現在ではクラウンエーテルと呼ばれ，さまざまなアルカリ金属塩を有機溶媒に溶かして使うために利用されている。

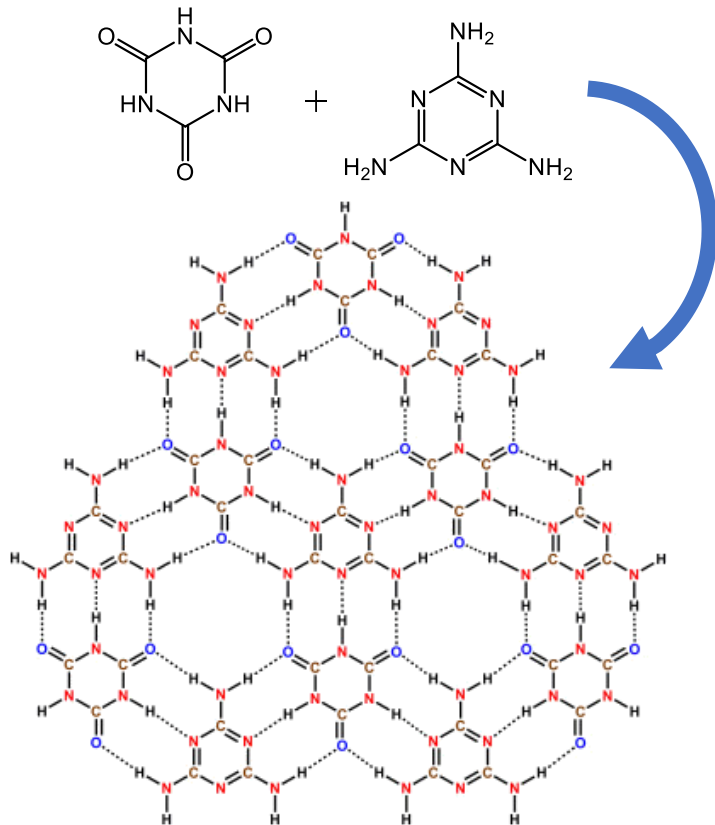
(ペダーセンはこの研究で1987年のノーベル化学賞を受賞)

こういった「大きい分子（ホスト）が，小さい分子やイオン（ゲスト）を（弱い相互作用を使って）取り込んで，一体化した複合体を作る」という系は「ホスト-ゲスト系」と呼ばれ，超分子化学を代表する物質群である。

1-2. 超分子にはどんな相互作用が使われているのか？

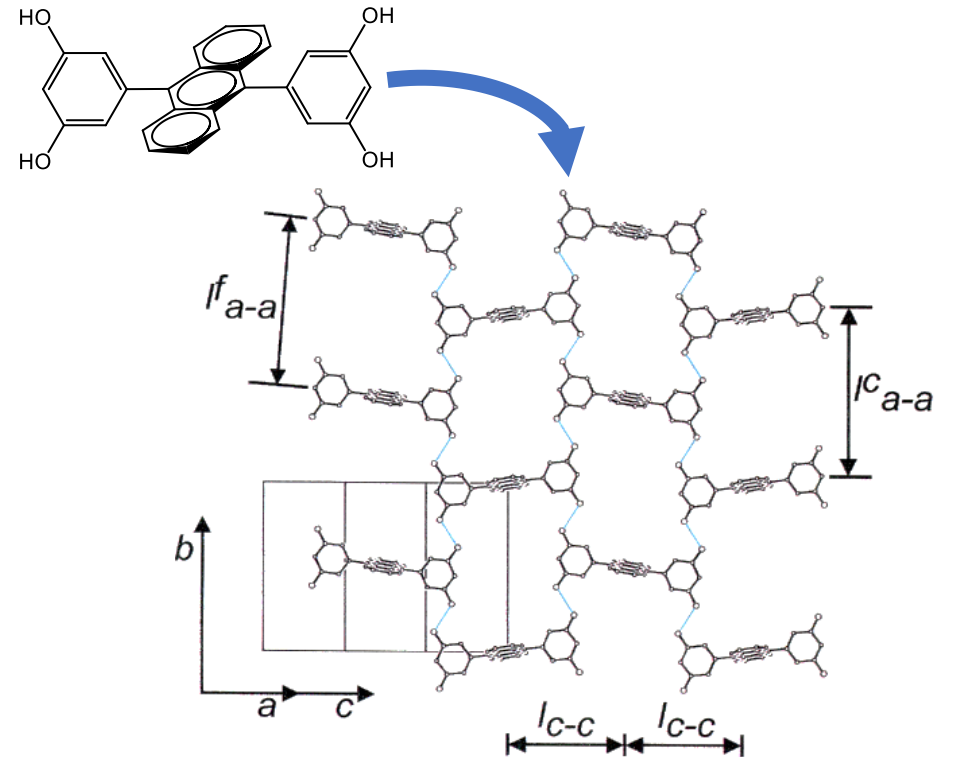
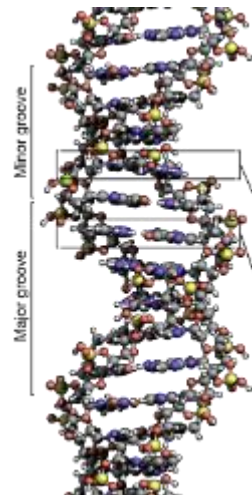
1. 水素結合

水素結合はほどほどに強く、しかも結合方向が決まっている（ $A-H\cdots B$ が直線になる）ため、「複数の分子を、決まった位置 & 向きで結合させる」のに便利であり、超分子構築に適している。



Mol. Catal., **550**, 113598 (2023)

DNA

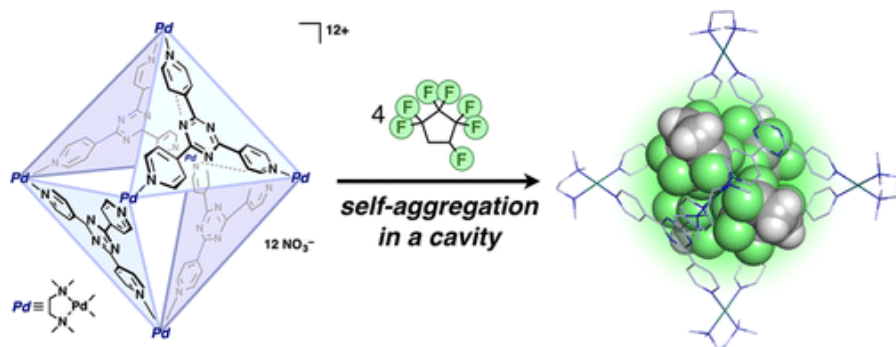


<https://ja.wikipedia.org/wiki/デオキシリボ核酸>

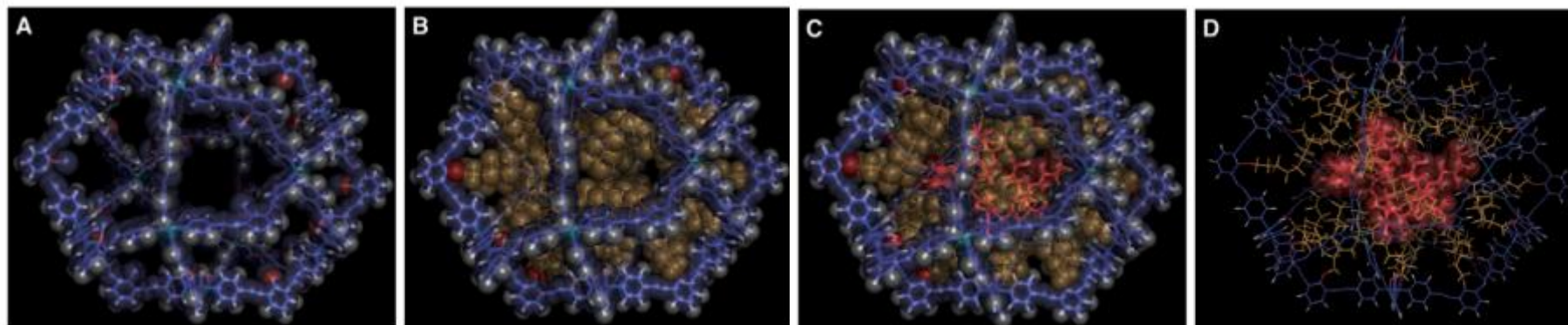
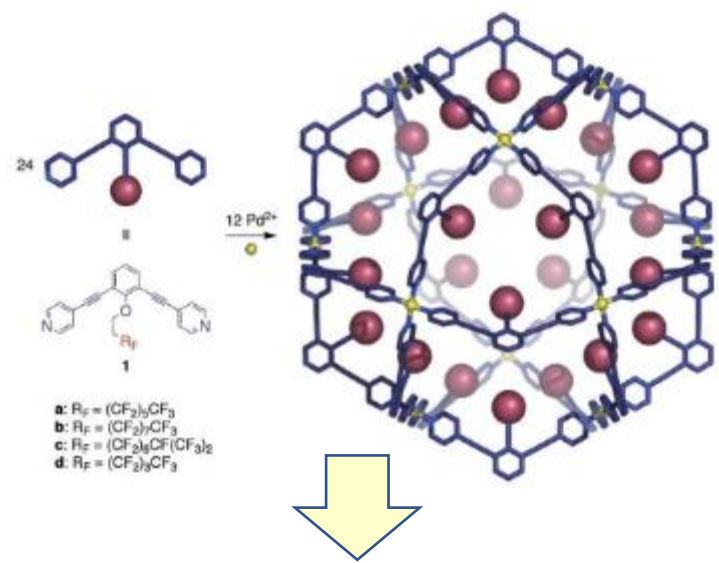
J. Am. Chem. Soc., **117**, 8341-8352 (1995)

2. 配位結合

MOFのところでも見たように、配位結合はどのイオンを使うかにより配位数と配位の方向を制御でき、しかも配位子分子を変える事で様々な機能を持たせやすい。このため超分子化学でよく利用される。



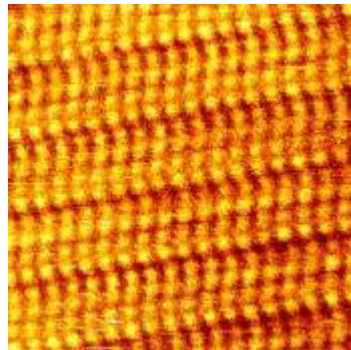
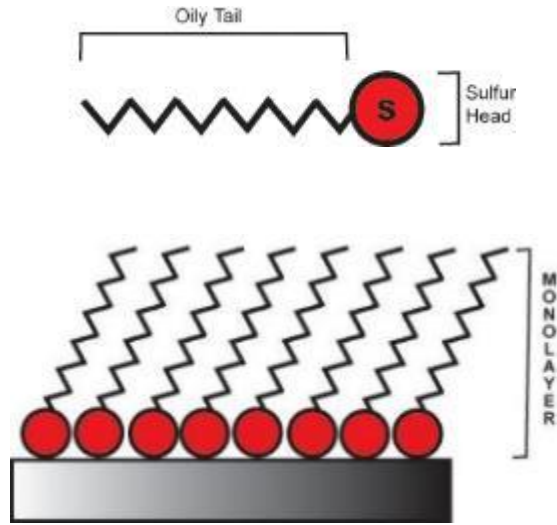
水中のナノカプセルへのフッ素化分子の取り込み
H. Takezawa, M. Fujita *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 1786–1788 (2014)



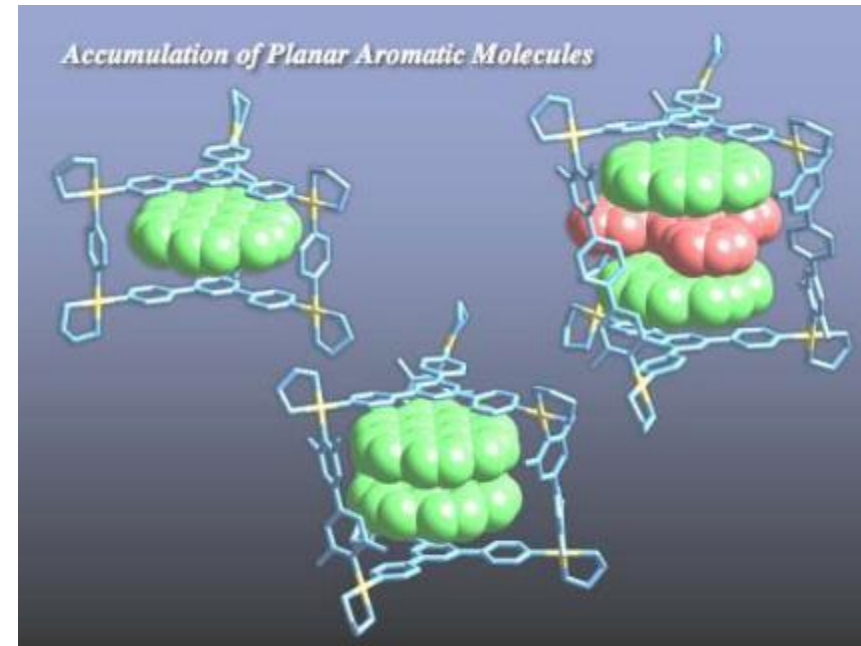
内部修飾による、極性溶媒中での無極性領域の生成 S. Sato, M. Fujita *et al.*, *Science*, **313**, 1273–1276 (2006)

3. ファンデルワールス力, π - π 相互作用

金基板上の自己組織化単分子膜(SAM)



籠状分子への芳香族分子の集積



東大藤田研のwebページより

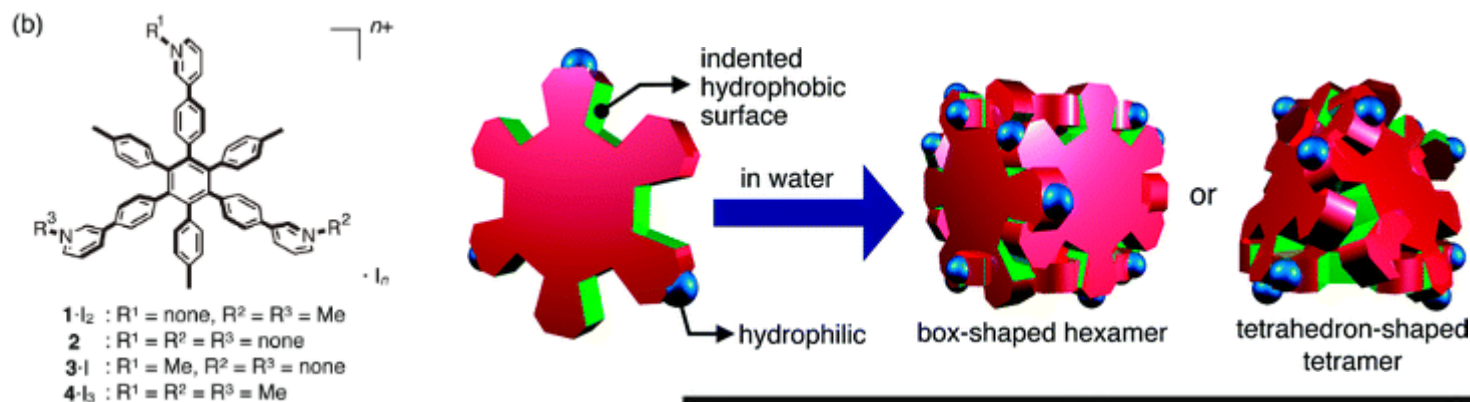
<http://fujitalab.t.u-tokyo.ac.jp/static/html/research/rindex-j.html>

<http://education.mrsec.wisc.edu/206.htm>より

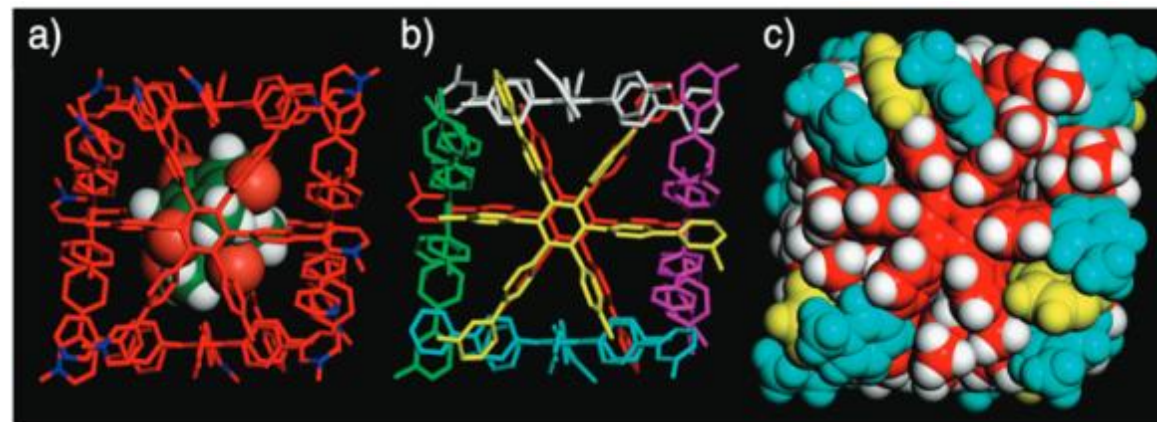
4. 親水性/疎水性相互作用

部分的に疎水部位をもつ分子を水中で取り扱えば、疎水部位同士を重ね、水と疎水部位が接しないような構造へと集合しやすくなる。

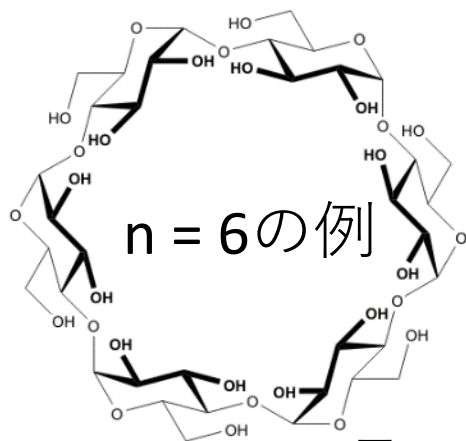
逆に、有機溶媒中では親水性部分同士が組み合わさる。これを利用することで超分子をくみ上げる事が可能となる。



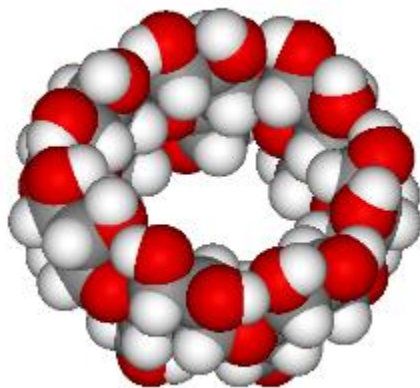
内部の疎水性空間に他の有機分子を包接可能



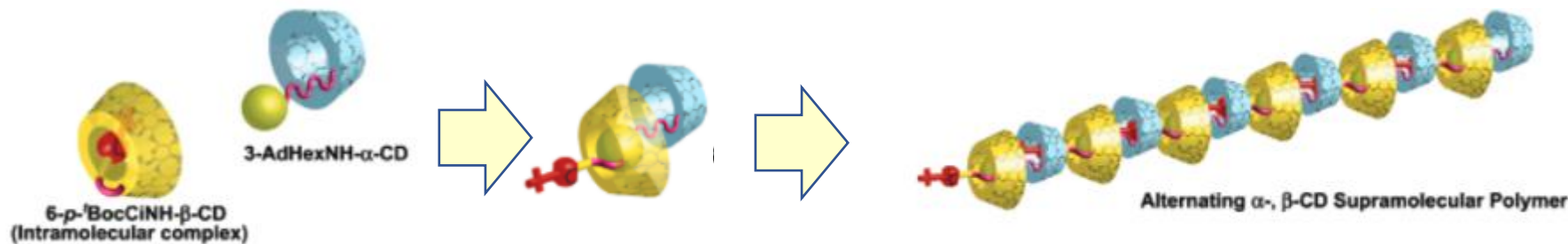
非常に優秀なホスト化合物：シクロデキストリン (グルコースがn個環状に結合した化合物)



☒はwikipediaより



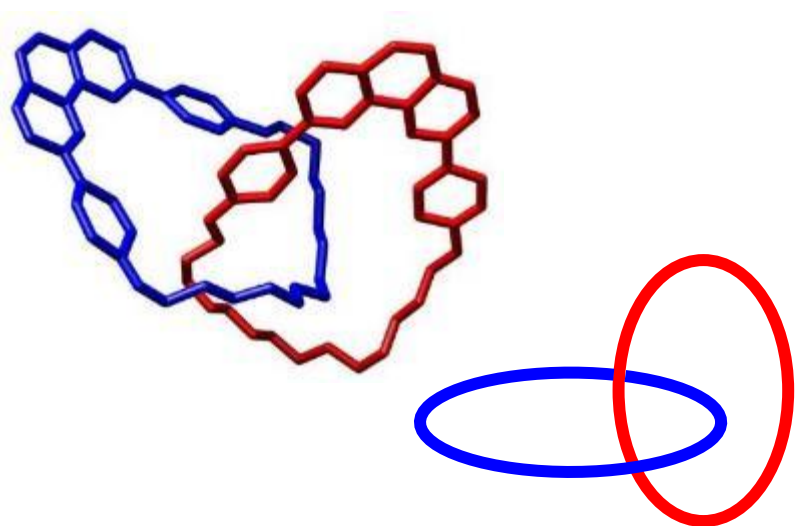
内側は疎水性，外側は親水性。水中だと，内側に有機分子を取り込み包接化合物を作る。



特定サイズの分子を取り込みやすい事を利用し，2種類のシクロデキストリン(に置換基を組み込んだもの)が交互に連なった超分子を構築。

5. 機械的構造

互いの輪を貫通するリング（カテナン）や，糸にいくつものリングが通され両端が大きい分子で留められているロタキサンなど，機械的な形状によって分離する事のできない超分子構造。

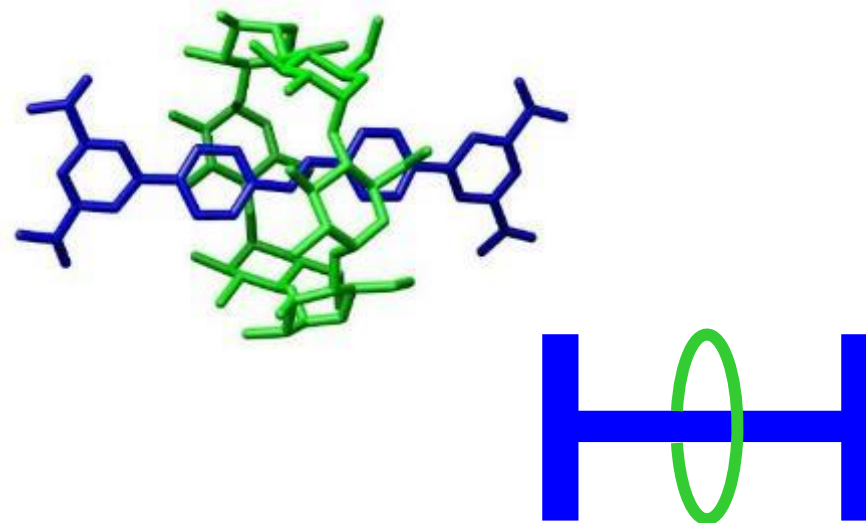


カテナンの例

リングはある程度回転が可能

※カテナンの効率的合成法の開発

Jean-Pierre Sauvage



ロタキサンの例

回転や左右への移動が可能

分子構造の図はいずれも wikipedia より

1-3. 超分子でどんな事が出来るのか？

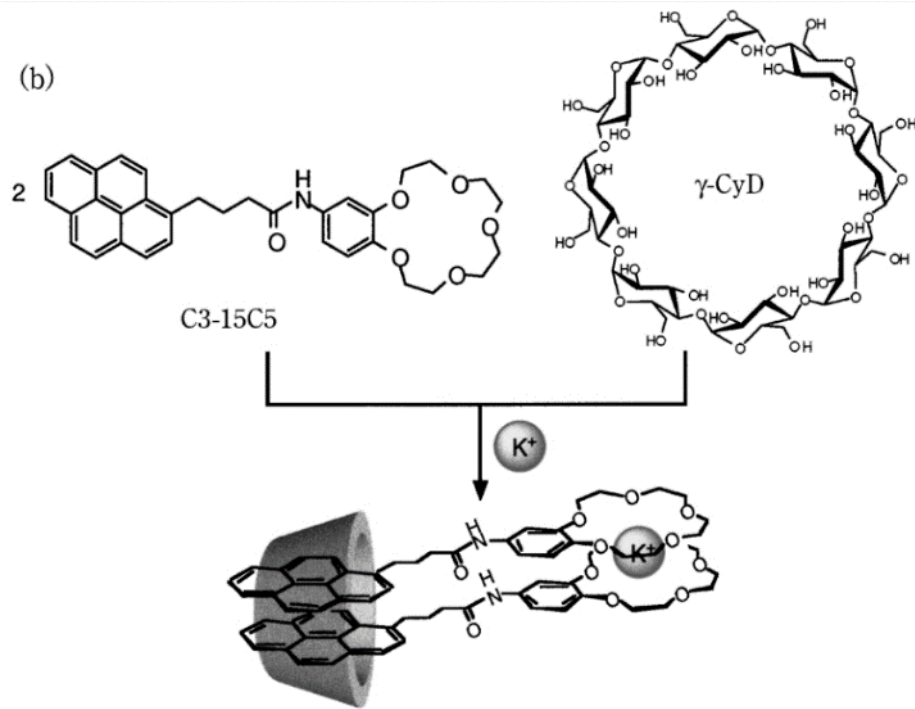
超分子は，例えば以下のように実用化がなされているものも多い．

- ・クラウンエーテルで無機塩を有機溶媒に溶かす
- ・食品添加物としてのシクロデキストリン
有機物を水に溶かしたり，分解や揮発しやすい成分を抱え込んで安定化させたり，微量の悪臭成分を抱え込んで無効化したり．
- ・ミセル（界面活性剤）を使っでの洗浄や分散

これら以外のものに関しても，以降に示すようなさまざまな用途での利用が検討され，研究が続けられている．

1. 分子認識による特定分子やイオンの検出

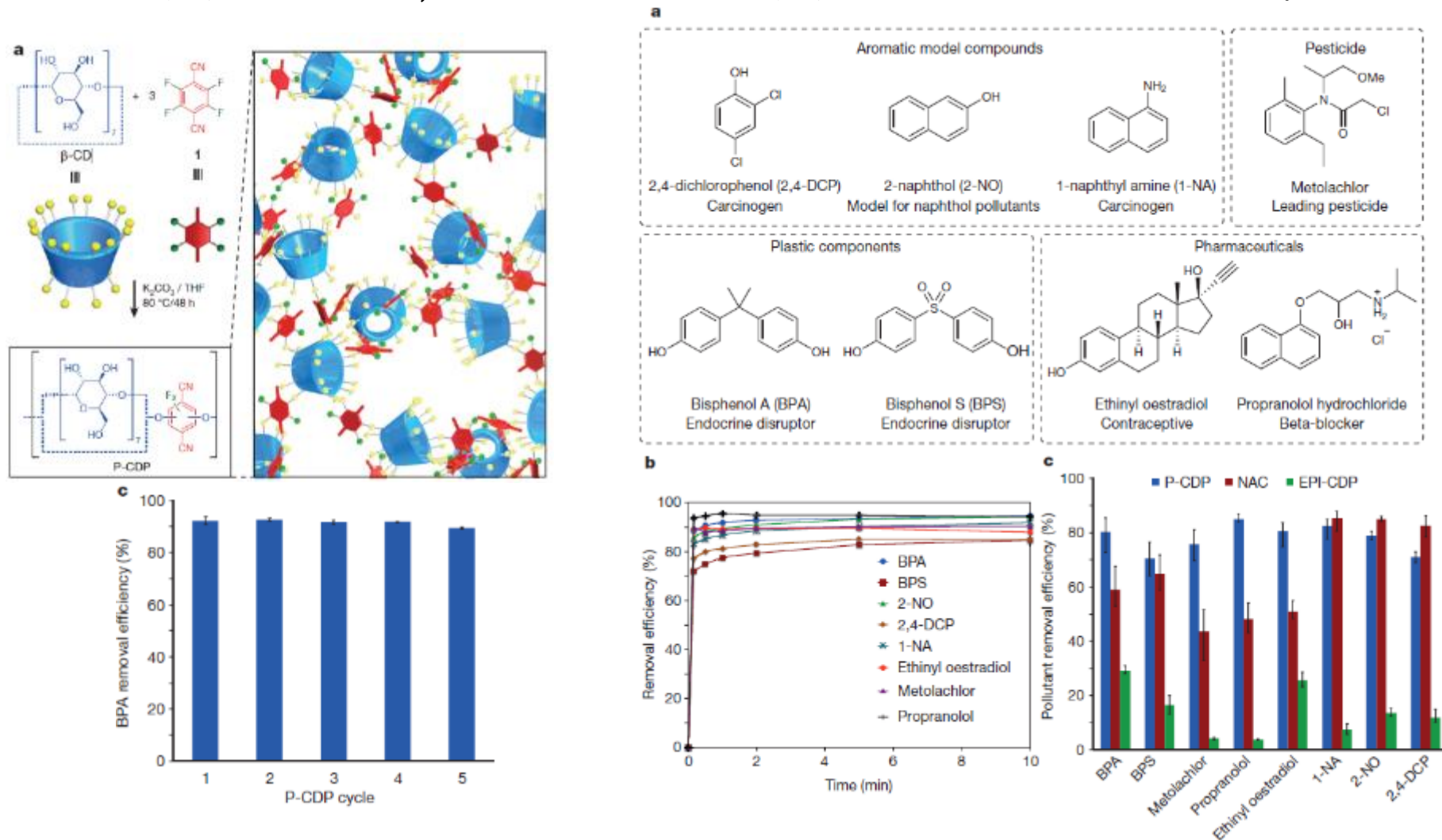
特定のイオンや分子との複合体を作った時だけ色が変わる，蛍光が変わる，ゲル化する，等の変化を起こす分子を作れば，それらイオンや分子を容易に検出できる検査薬として利用できる。



K^+ イオンが存在すると，ピレン部位をぶら下げたクラウンエーテル部が二量化しコンパクトになることによって，シクロデキストリン内に吸着し，蛍光波長が長波長側に変化する。クラウンエーテル環のサイズを変化させる事で，検出するアルカリ金属の種類を変えられる。

2. 吸着による有害物質の除去

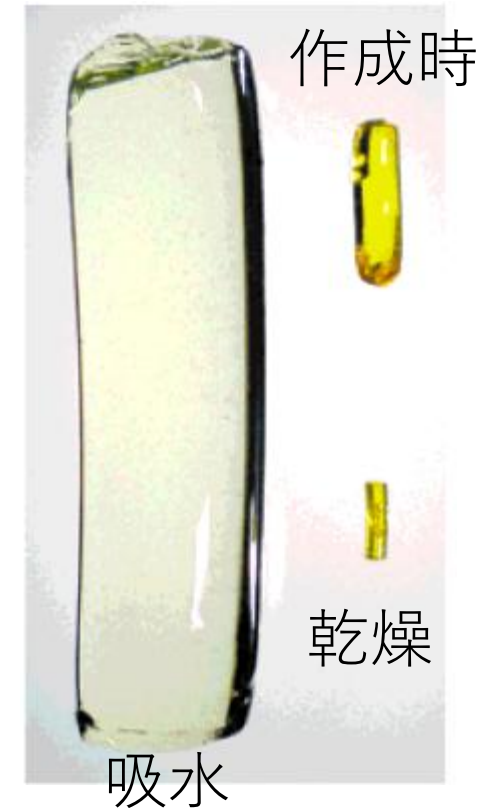
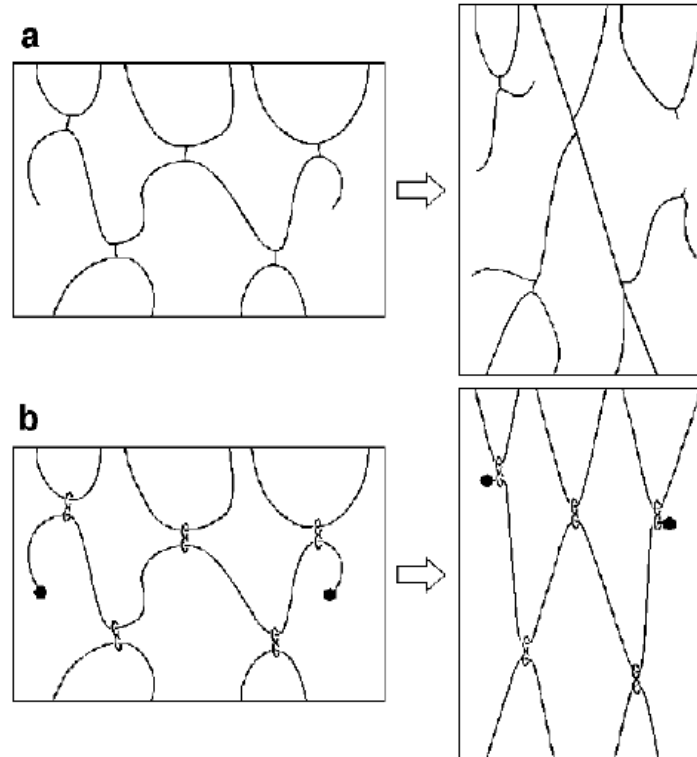
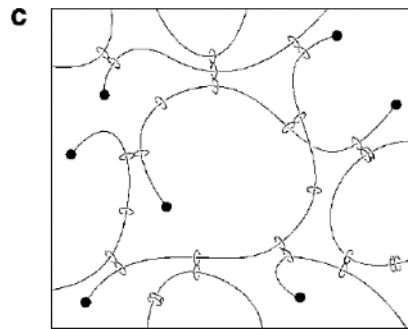
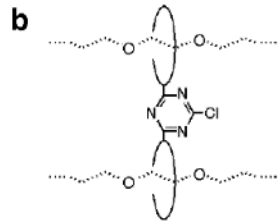
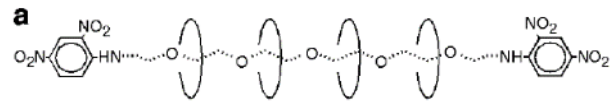
シクロデキストリンやMOF, ナノカプセルなど, 有機分子 (等) を包接しやすい物質を使うと, 水から有害物質を取り除く事が可能.



活性炭より素早く吸着し, 再生 (脱吸着による再利用) も容易

A. Alsbaiee *et al.*, *Nature*, **529**, 190-194 (2016)

3. トポロジカルゲル, トポロジカルポリマー (一部で実用化)



普通のポリマー：最も短い部分に力が集中

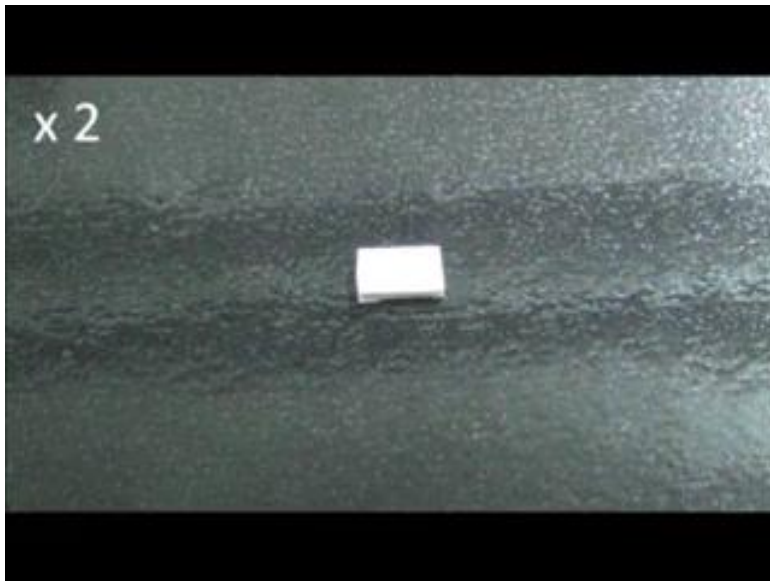
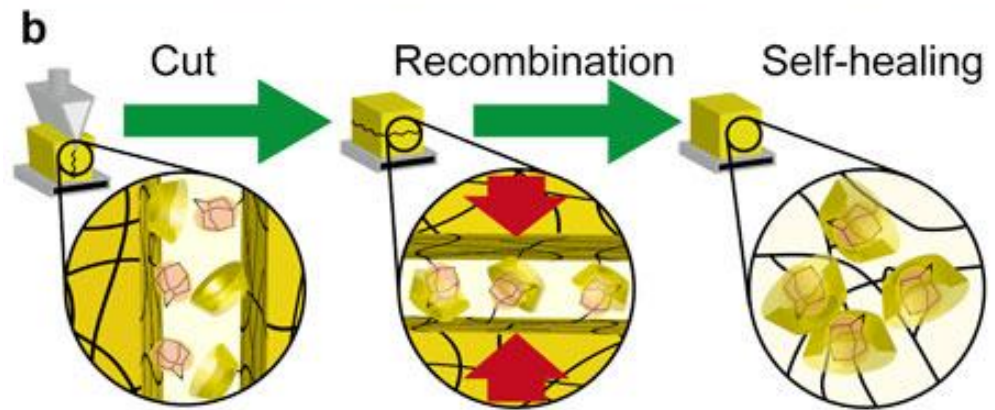
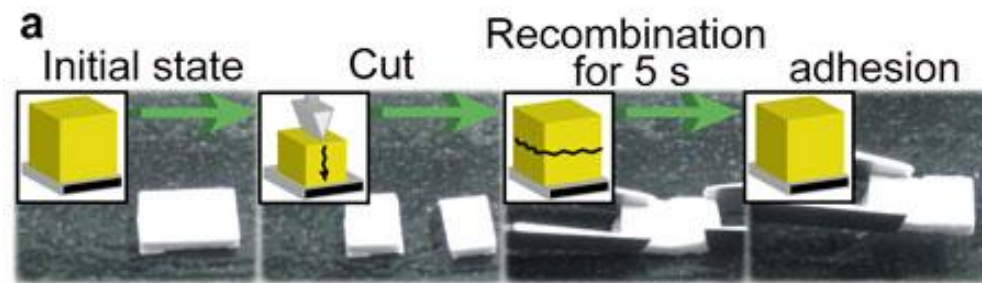
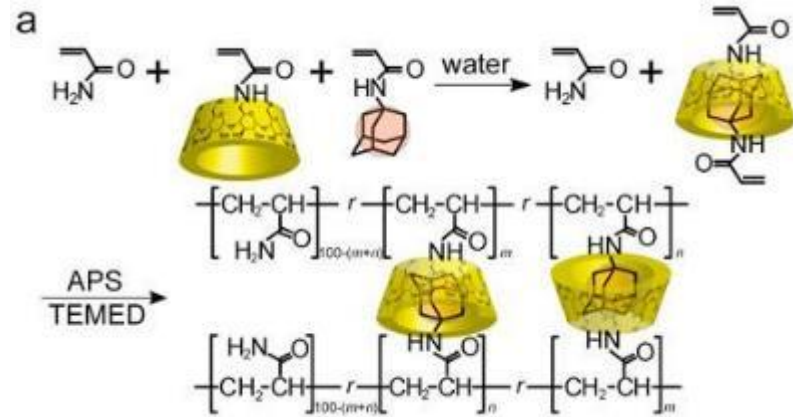
トポロジカルポリマー：架橋点である「滑車」が移動し、力を分散

→ 最大限の吸水 (伸びきる) & 強度が高い & フレキシブル

4. 自己修復材料

超分子：複数の分子の結合部位が、ついたり外れたりできる

→ 切れたとしても押しつけるだけで再生する系、を構築可能



自己修復するゲル

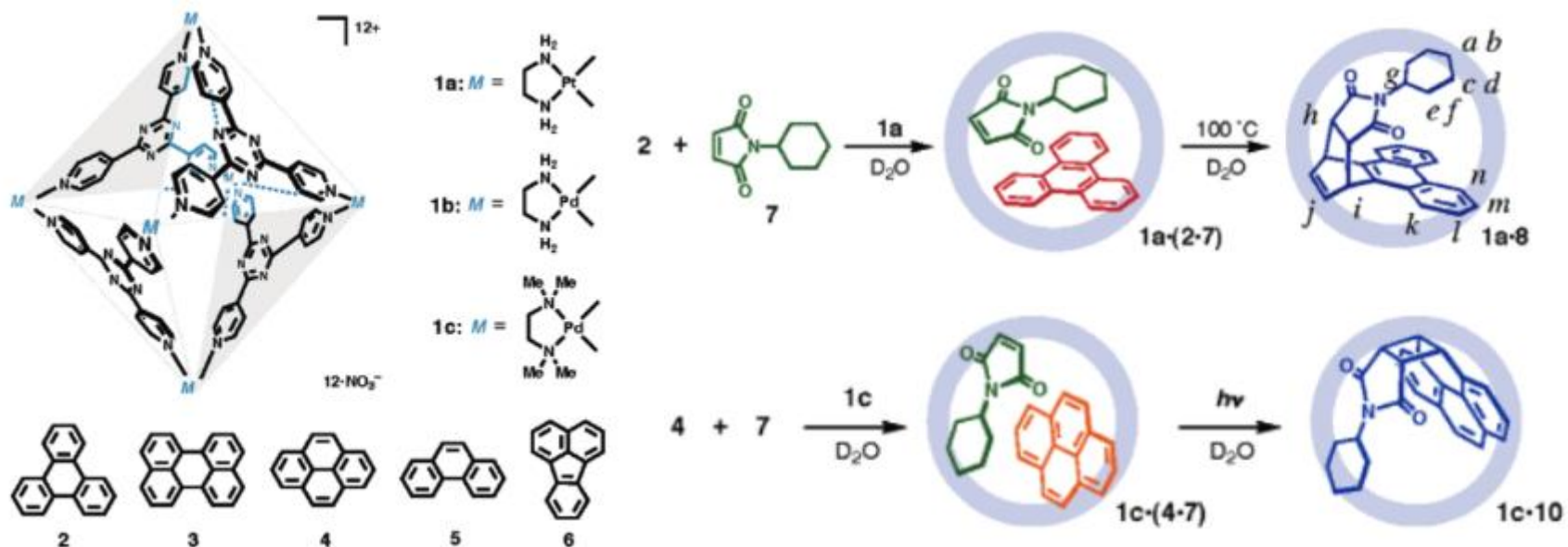
<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/harada/jp/research/05-3.html>

T. Kakuta, *et al.*, *Adv. Mater.* **25**, 2849-2853 (2013).

5. カゴ状分子内での特異な有機反応

カゴ状超分子の内側：外界から切り離された分子レベルのフラスコ

→ 通常は不安定な物質を取り出したり，内部での分子の特殊な並び方に起因した通常とは違う反応を起こしたり，高い密度に詰まった分子に由来する高速な反応が起きたり，水中で有機化学反応を起こせたりする可能性がある。



カゴの内部で，通常の条件では進まない反応が急速に進む。

Y. Nishioka, T. Yamaguchi, M. Yoshizawa and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 7000-7001 (2007)

これら超分子を基盤とした

分子認識機能とそれを利用した可逆的な構造化
ナノ空間の作製
動的な固体

などの技術は、今後ますますさまざまな材料に取り入れられ、
全く新しい特性を示す材料を生み出していくものと期待される。

2. 分子機械

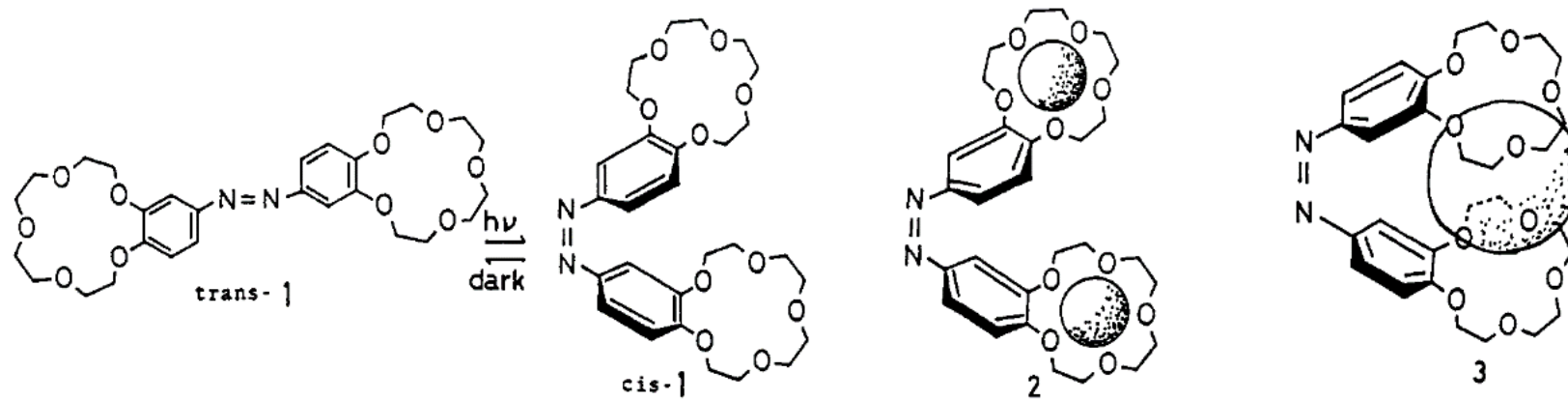
「分子」で機械を作る事が出来れば，それは究極的に小さな機械になる事は間違いない。しかも，そのような「機械」は我々の身近な所に既に存在しているため(※)，実現できる事は間違いないのである。

※細胞中には，各種の「機械」と呼ぶにふさわしい分子が無数に存在。

残念ながら現時点での我々の科学技術はそのような高度な機械を設計・作製するところには至っていないが，将来高度な分子機械を作るための基礎になる「パーツ」とでも呼べるような分子の開発はすでに始まっている。

ここではそれら（原始的ではあるが）分子で機械的な動きや機能を実現した「分子機械」の実例をいくつか見ていこう。

1. 光異性化を利用した構造変化と機能のon-off



S. Shinkai et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 111-115 (1981)

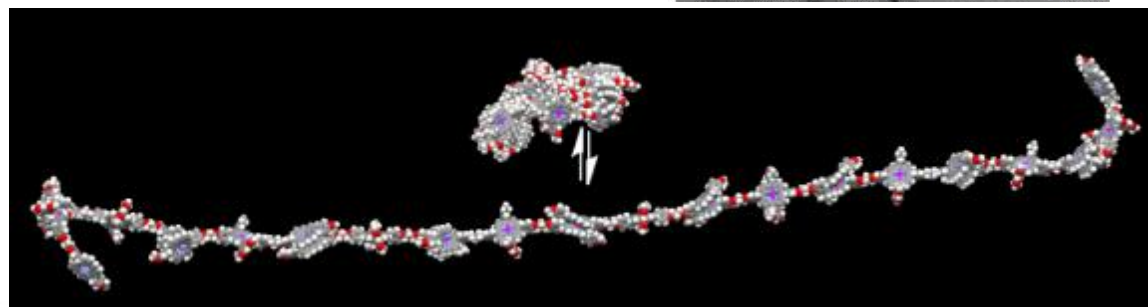
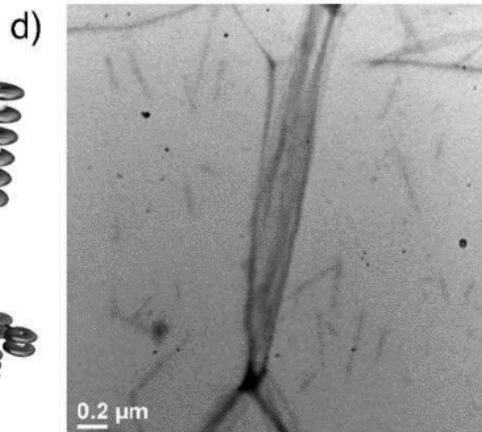
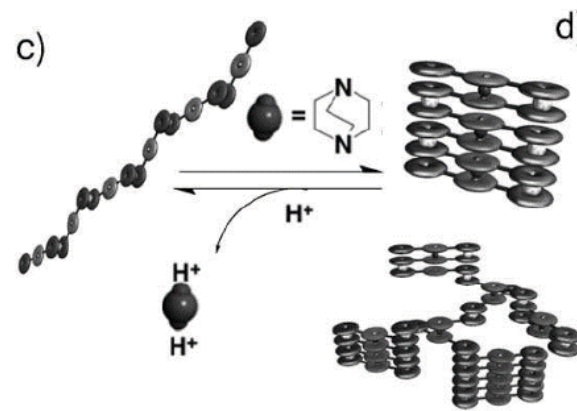
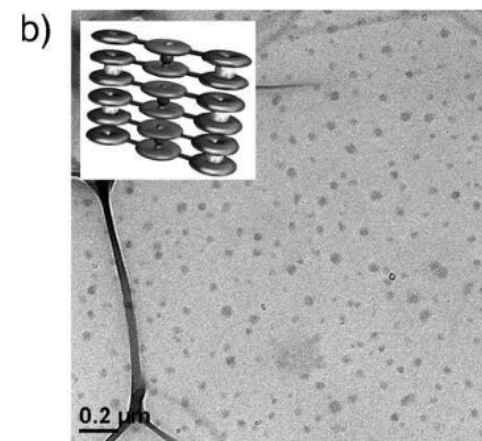
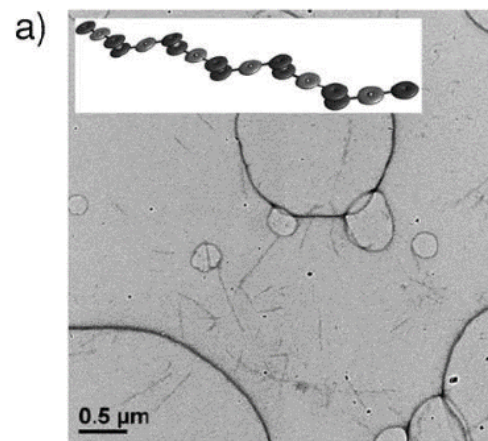
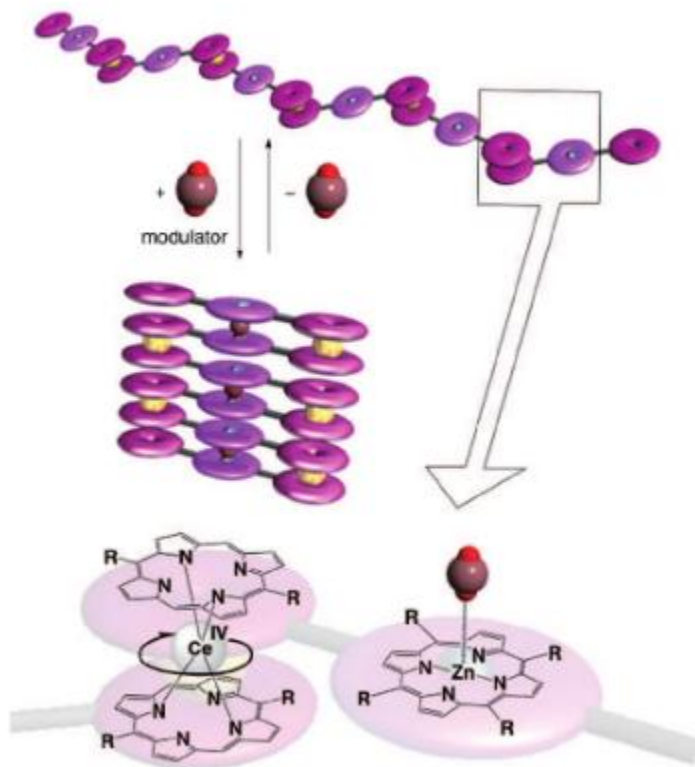
新海先生らによる先駆的な研究.

光が当たっていない状態では2つのクラウンエーテル環が離れており, それぞれ小さなアルカリ金属イオンを捕まえる.

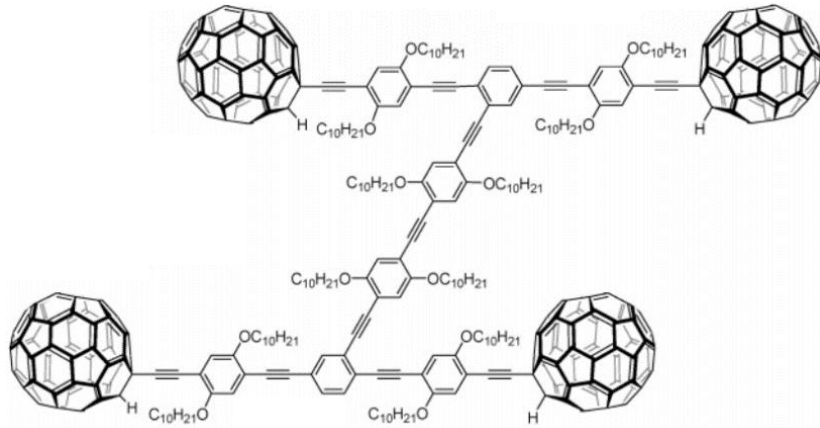
光を当てるとアゾ基が回転, 2つのクラウンエーテル環が向かい合う事で, より大きなイオンを捕まえられるようになる.

2. ジアミンの有無により折りたたまれたり伸びたりする分子

『分子折尺』



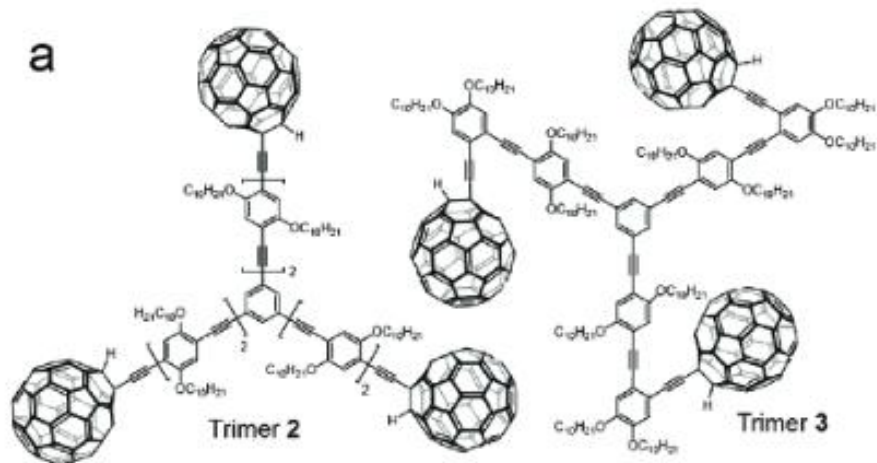
3. ナノカー



軸周りにフラーレン（車輪）が回転する事で前後方向に進みやすい。

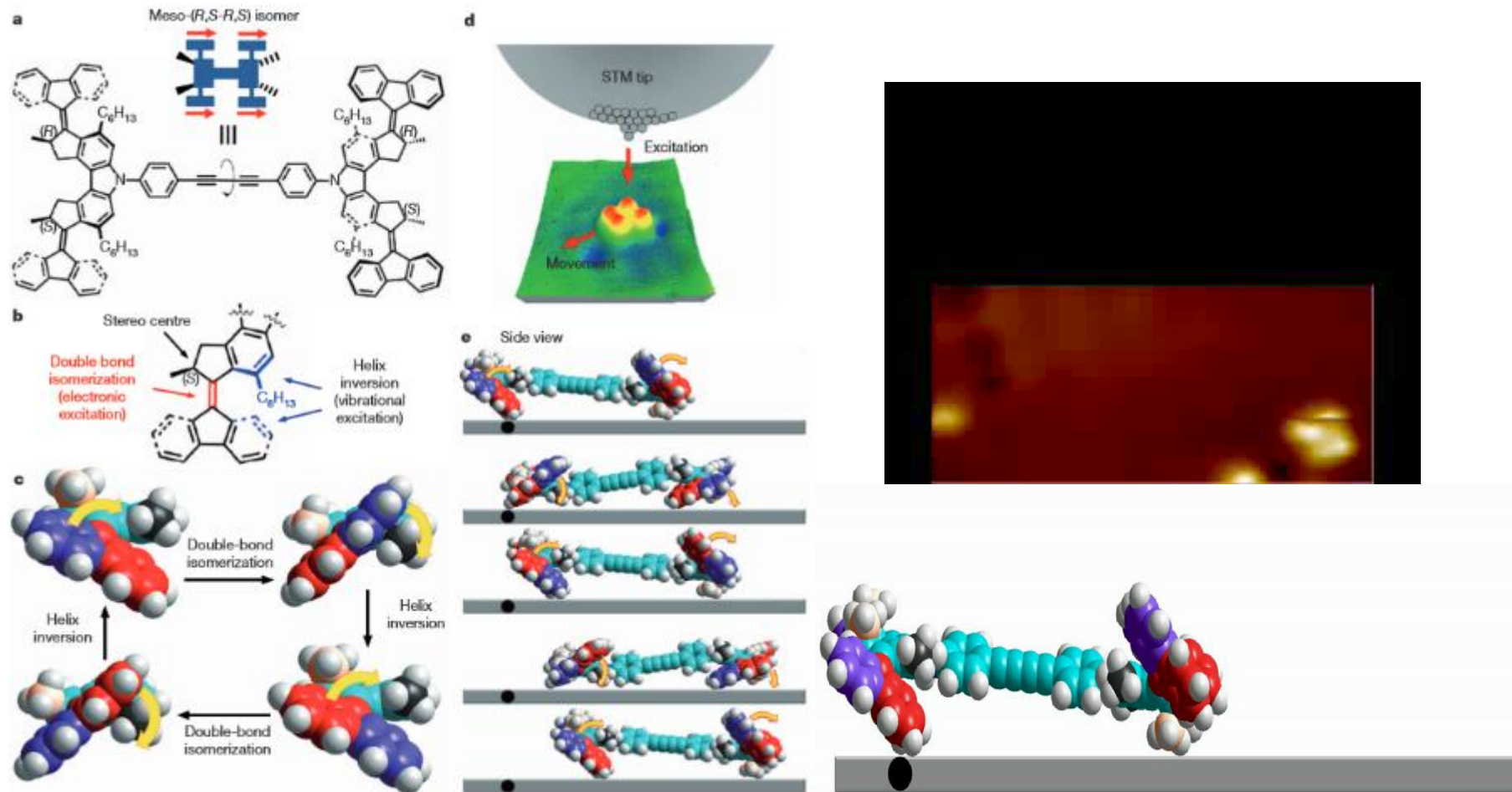
（熱により，ランダムに前後に進む）

一方，STMなどで横方向に押しても，そこらには進みにくい事も判明．ちゃんとタイヤを転がして走っている（らしい）事が観測されている．



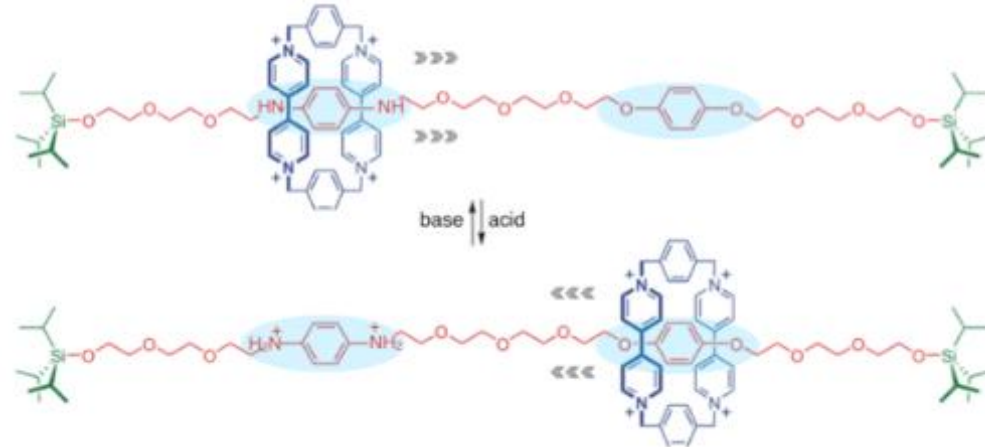
タイヤを3つにすると，構造から予想されるようにその場でくるくると回転する様子が観察される．

電動ナノカー：STM探針先端からの電流により，構造異性化→緩和を繰り返し一方向に走る，『世界最小の電気自動車』



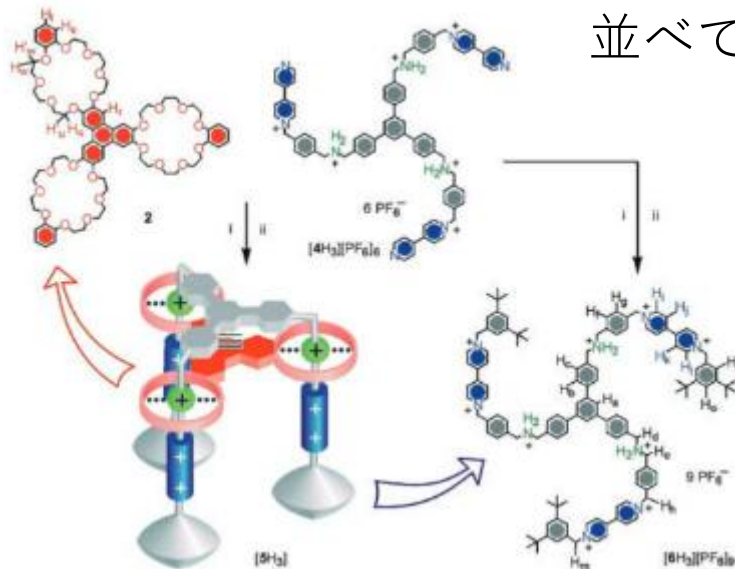
T. Kudernac, N. Ruangsupapichat, M. Parschau, B. Maciá, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K.-H. Ernst and **B. L. Feringa**, *Nature*, **479**, 208-211 (2011)

4. ロタキサンを使った分子シャトル, 分子エレベータ

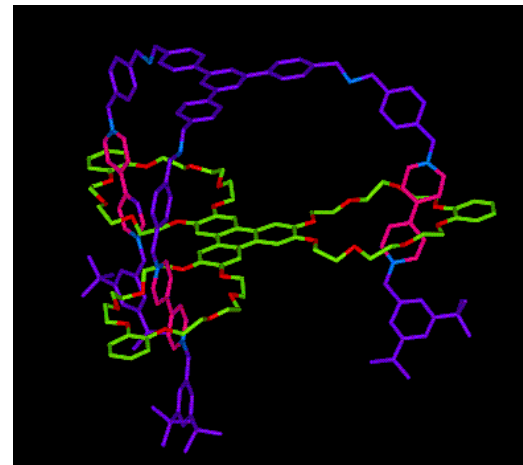


R. A. Bissel, E. Córdova, A. E. Kaifer and **J. F. Stoddart**, *Nature*, **369**, 133-137 (1994)

図は<http://www.chem-station.com/blog/2015/06/molecularshuttle.html>より.



並べて縦にすると, 分子でできたエレベータに



J. D. Badjić, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi and **J. F. Stoddart**, *Science*, **303**, 1845-1849 (2004)

右の図は<http://www.org-chem.org/yuuki/rotaxane/machine.html>より.

このように、現時点での分子機械の多くは

- ・ 光や何かの刺激を受けると形を変える（動く）
- ・ イオン濃度が変わると形を変える（動く）

といった段階であり、「機械」というよりは「部品」に近い段階だ。しかしながら将来（といっても、近い将来なのか、数十年・数百年未来なのかはわからないが）、これらの開発されたさまざまなパーツを組み合わせ、それにより状況に合わせ目的の動作を行う文字通りの「分子機械」ができるかも知れない。

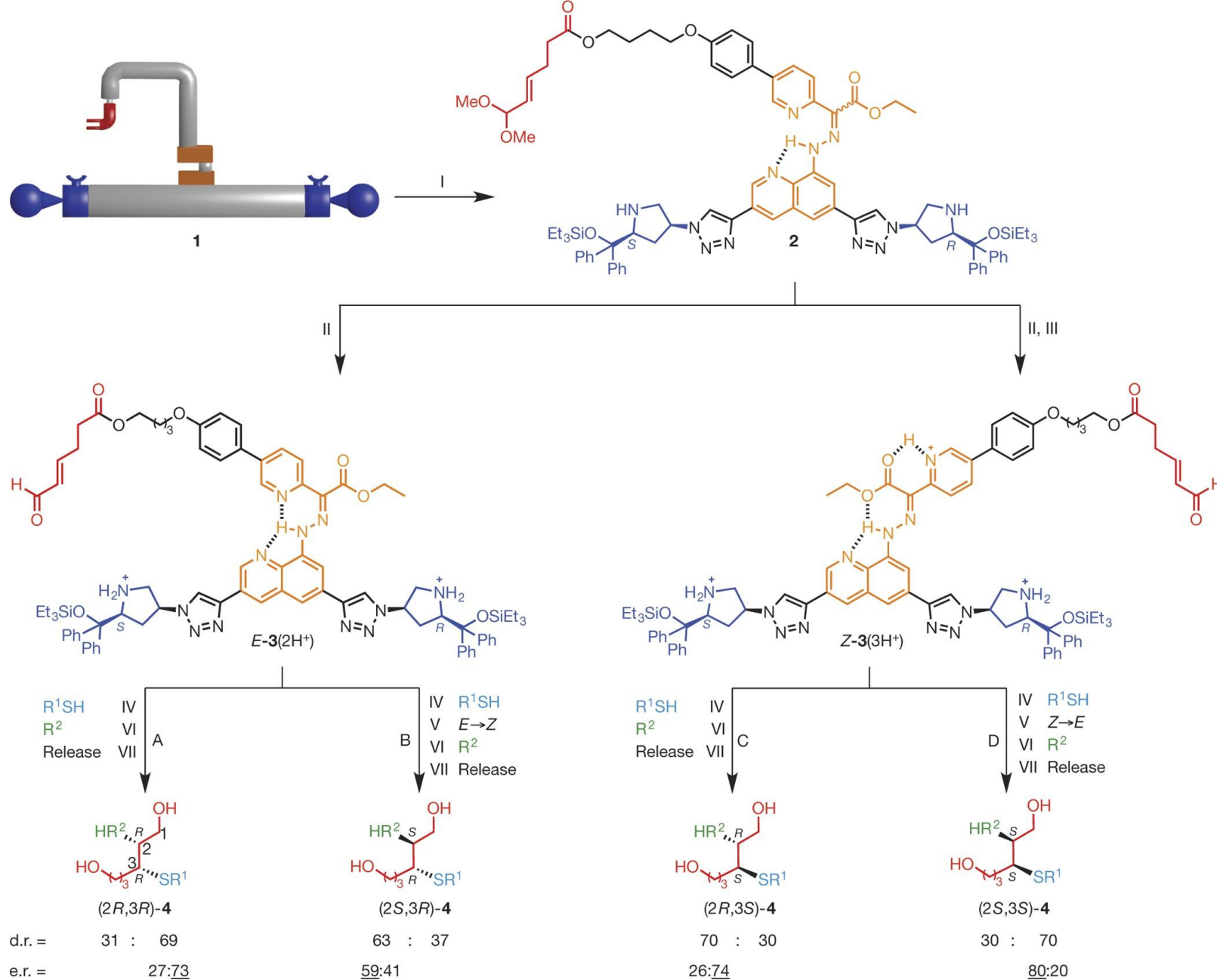
※なお、分子機械は非常に発展の著しい分野であり、近年ではある程度の機能を発揮する分子機械も作られるようになってきている。

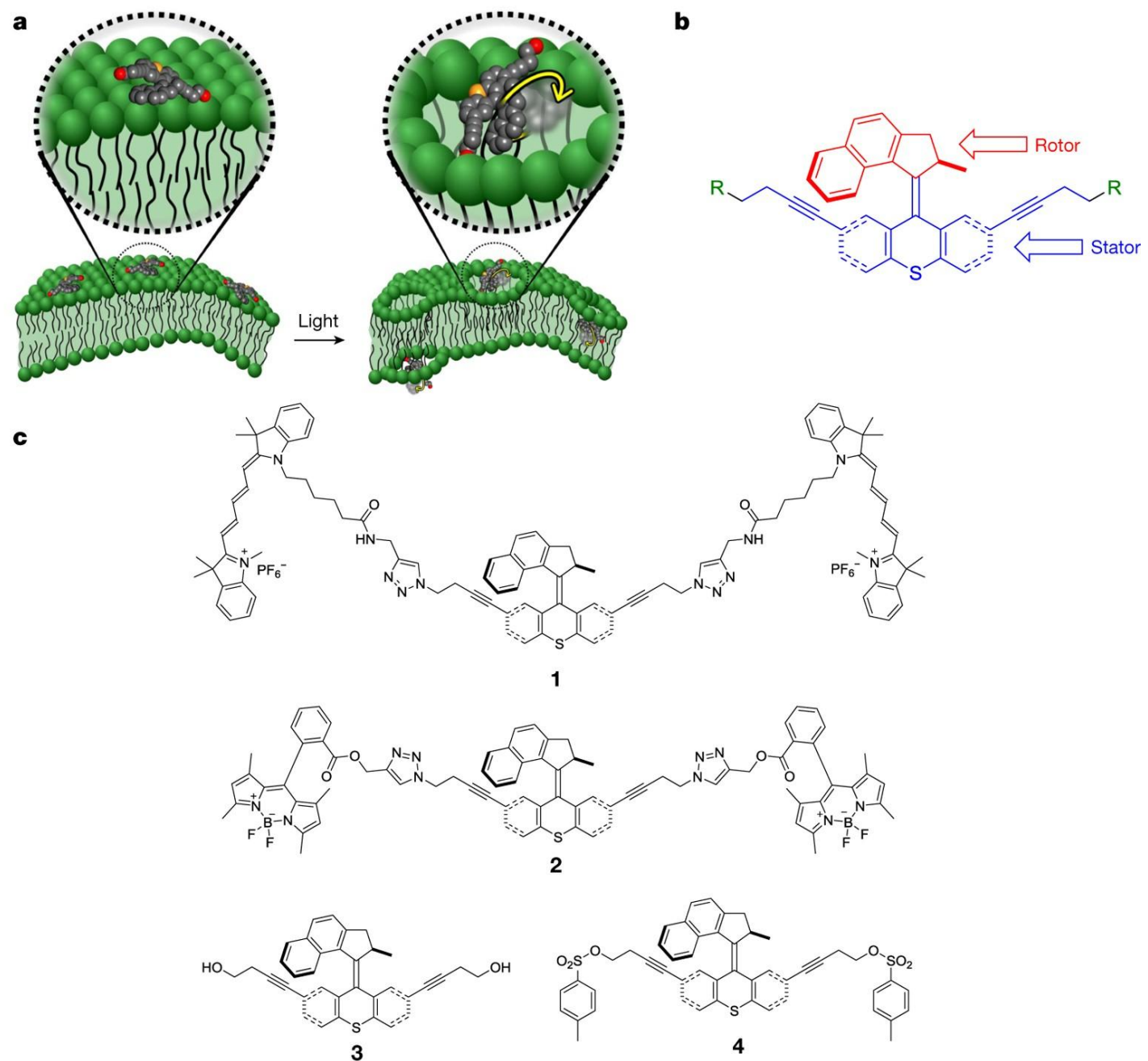
例：アームの回転により分子を作り分ける分子機械

S. Kassem et al., *Nature*, **549**, 374–378 (2017)

分子モーターにより、光刺激で細胞に穴を開ける分子機械

V. García-López et al., *Nature*, **548**, 567-572 (2017)





3. 生体分子

ここまで見てきたように，人類は新たな可能性を求めてさまざまな超分子や分子機械を作製しているが，その研究はまだまだ初歩的な段階にあると言える。

一方生物に目を向けてみると，その細胞で利用されている分子（特に各種のタンパク質とその複合体）には，長い進化の過程を経て恐ろしいほどの発展を遂げた超分子や分子機械といったものが無数に含まれている。細胞，そして我々のような生物は，究極の超分子，究極の分子機械からなる巨大な装置であると言える。

そこで今回の講義の最後として，いくつかの生体分子の例を紹介しよう。

1. 超精密な工場・酵素(1)：DNA polymerase

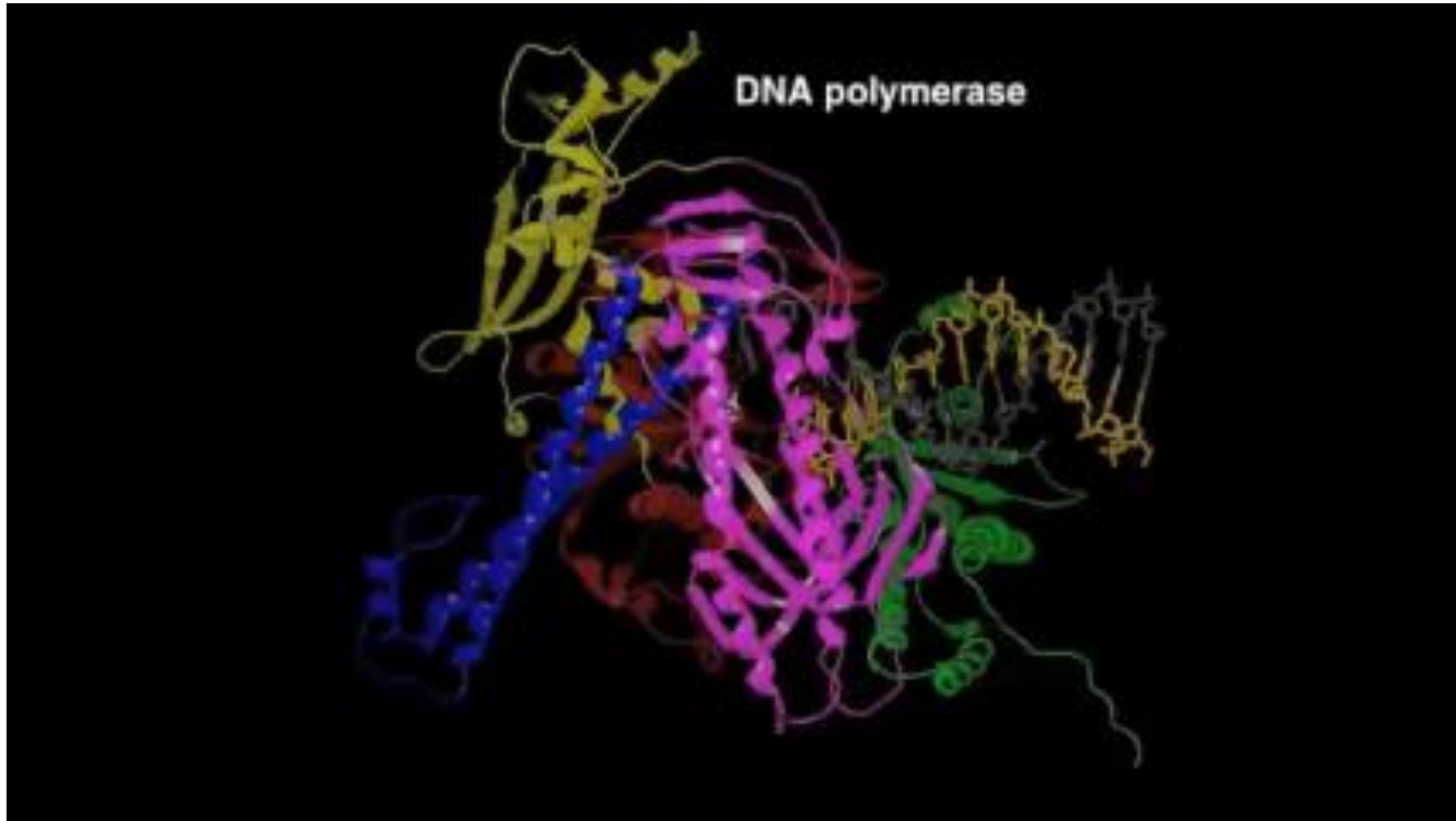
生物が細胞分裂を起こすためには、DNAを複製する必要がある。
このDNAの複製に関わる酵素（触媒として働くタンパク質）の一つに、DNA polymeraseが存在する。

DNAの複製時、二本鎖がまずHelicaseという酵素によって2つの鎖に分けられ（ファスナーを開くのと同様）、鎖同士が再結合しないようにSingle Strand Binding proteinsがくっつき安定化する。この1本鎖は、「1本鎖に、相補的な塩基を付け二本鎖を作る」というDNA polymeraseという酵素へと取り込まれ、新たなDNAを生成する。

DNA polymeraseでは、

- ・ 既存の1本鎖に合う相方の塩基を拾ってきて
- ・ 塩基に付いた三リン酸を加水分解しながら、
DNA polymeraseが変形（反応のエネルギーは加水分解で発生）
- ・ 変形により塩基が既存のDNA断片に押しつけられ、結合生成という動きをし、二本鎖を1塩基ずつ伸ばしていく。

DNA Polymeraseの動作



<https://www.youtube.com/watch?v=ldXXGt8lhss>をもとに編集

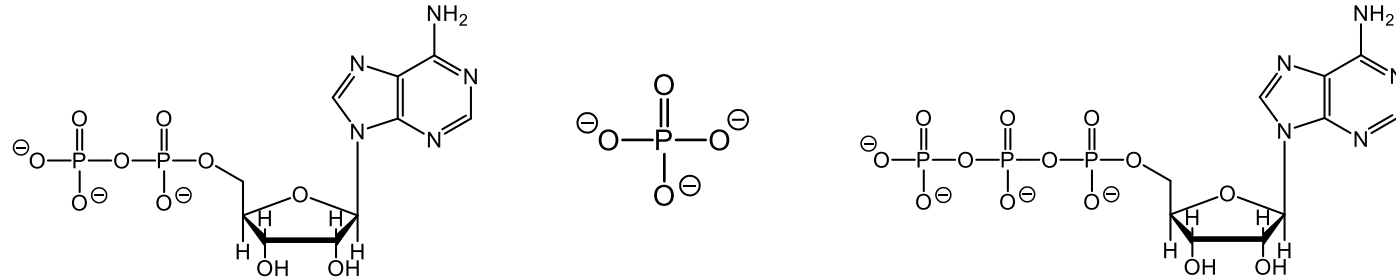
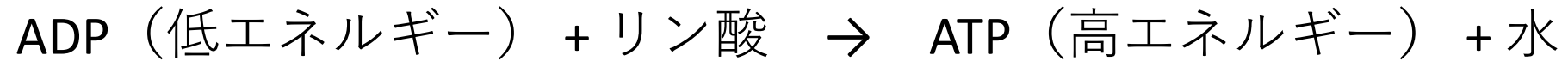
実際には、毎分数百や数千塩基以上とかなり高速に動く
※この動画では、DNA polymerase以外の酵素も出ている。
る。



<https://www.dnalc.org/view/15509-DNA-replication-animation-3D-animation-with-basic-narration.html>

2. 超精密な工場・酵素(2)：ATP合成酵素

我々のような真核生物のミトコンドリアにおいては，糖などの栄養素を酸化により分解するエネルギー（を利用して作ったH⁺の濃度勾配）を使って，



という反応を行い，**ATP**を量産している．生産された**ATP**は細胞内に行き渡り，さまざまな酵素が逆反応である加水分解反応の際に発生するエネルギーを使うことで化学反応を起こしている．

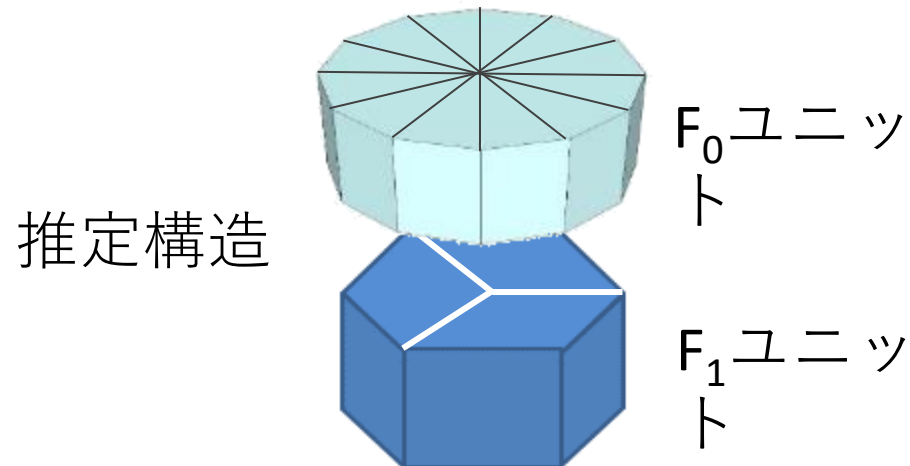
この**ATP**合成酵素も，複数のタンパク質が結合した超分子でできた非常に高度な分子機械となっている．

ATP合成酵素は非常に重要な酵素であるが、どうやってATPを合成しているのかというメカニズムはなかなか明らかにならなかった。

まず、この酵素は2つのブロック F_0 と F_1 からできており、

- F_0 はミトコンドリアの膜に埋まっている
- F_0 は H^+ の濃度差で駆動されるらしい
- F_0 はa, b, c (×9~12個)の3種類のタンパク質で構成
- F_1 はミトコンドリア内部にぶら下がっている
- F_1 は多分、 F_0 で発生したエネルギーでATPを作ってる
- F_1 は α (×3個), β (×3個), γ , δ , ϵ の5種のタンパク質で構成

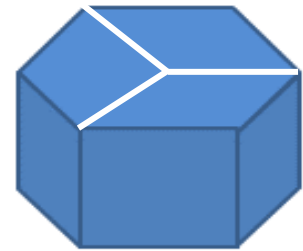
というところまではわかっていた。



恐らくF₀ユニットを使ってH⁺の濃度勾配からエネルギーを引き出し、それを使ってF₁ユニットを駆動している事は予想されたのだが、では、どうやってこれらの中でエネルギーをやり取りしているのだろうか？

Boyerらは1981年、F₁ユニットにおける反応速度の研究から、「3つあるα-β複合体は互いに影響しており、順番に反応を行っている」という仮説を発表。

しかも、F₀ユニットからF₁ユニットへのエネルギー伝達が、「F₀ユニットが回転し、それに伴い軸（シャフト）が回転、ぶら下がっているF₁ユニットを駆動」であるという、大胆な仮説を提唱した。

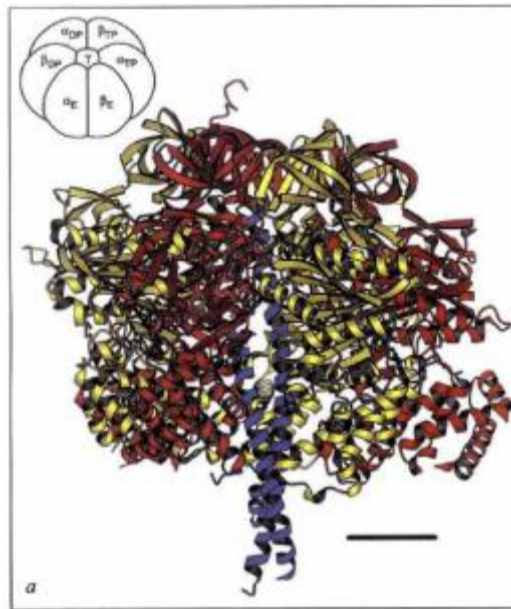


これは機械で言えば「エンジンを駆動してシャフトを回し、その回転で別の機械を動かす」というのと同様であるが、そんなメカニカルな機構が細胞内のタンパク質で実現しているというこの仮説は非常に大胆なもので、多くの批判を受ける突飛な考えであった。

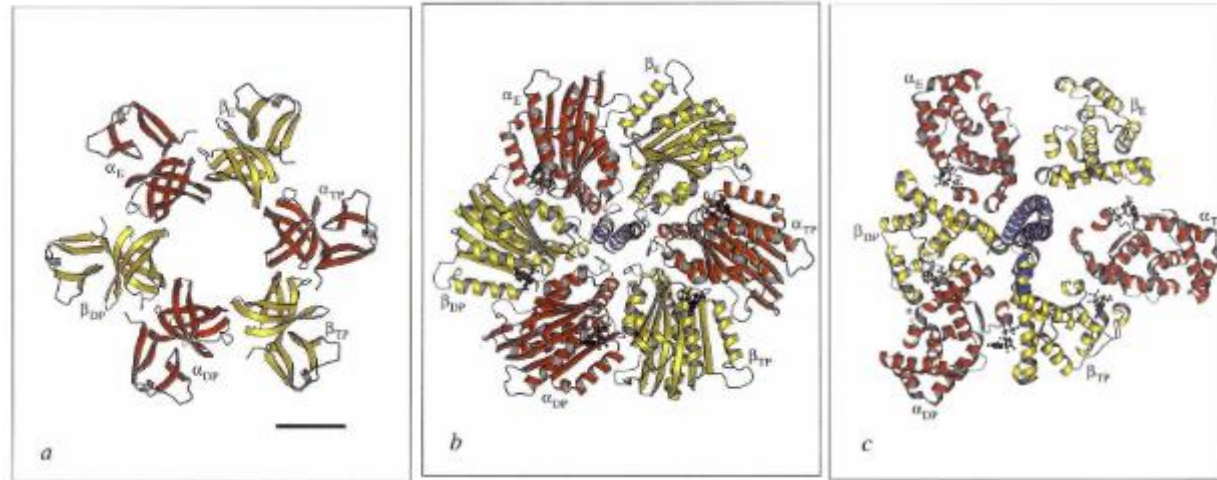
しかし1994年， WalkerらのグループがこのF₁ユニットの構造解析に成功すると，状況は一変する（なお，この仕事は10年かかった）．
見えてきたF₁ユニットの構造は，

「中心に軸があり，周囲に円形に α と β のタンパク質が配置する」

という，いかにも「回りそう」な構造だったのだ．

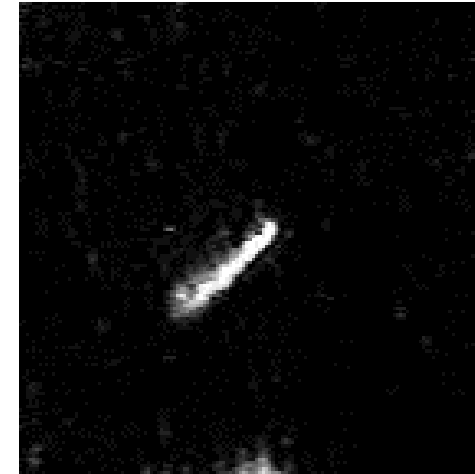
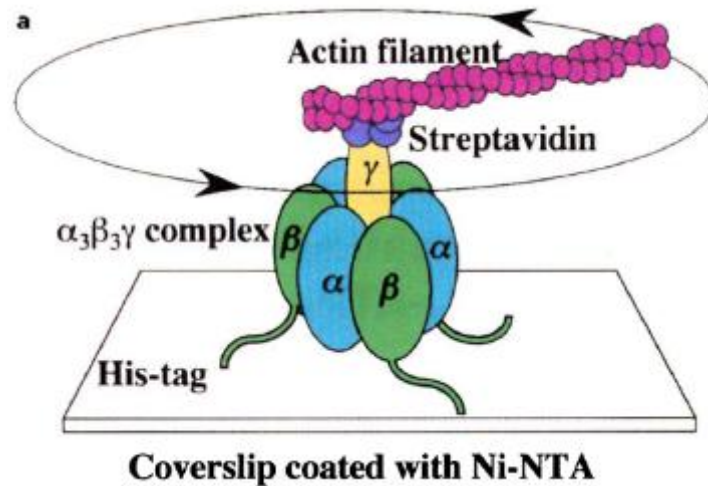


側面図



上から見た断面図（3箇所）

軸の回転という力学的な運動が，**ATP**の合成という化学的な反応に変換される
ということの決定的な証拠は，野地らによる**1997**年の論文により示される事と
なる。



<https://www.youtube.com/watch?v=QeHCAFKaWM8>

H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida and K. Kinoshita, *Nature*, **386**, 299-302 (1997).

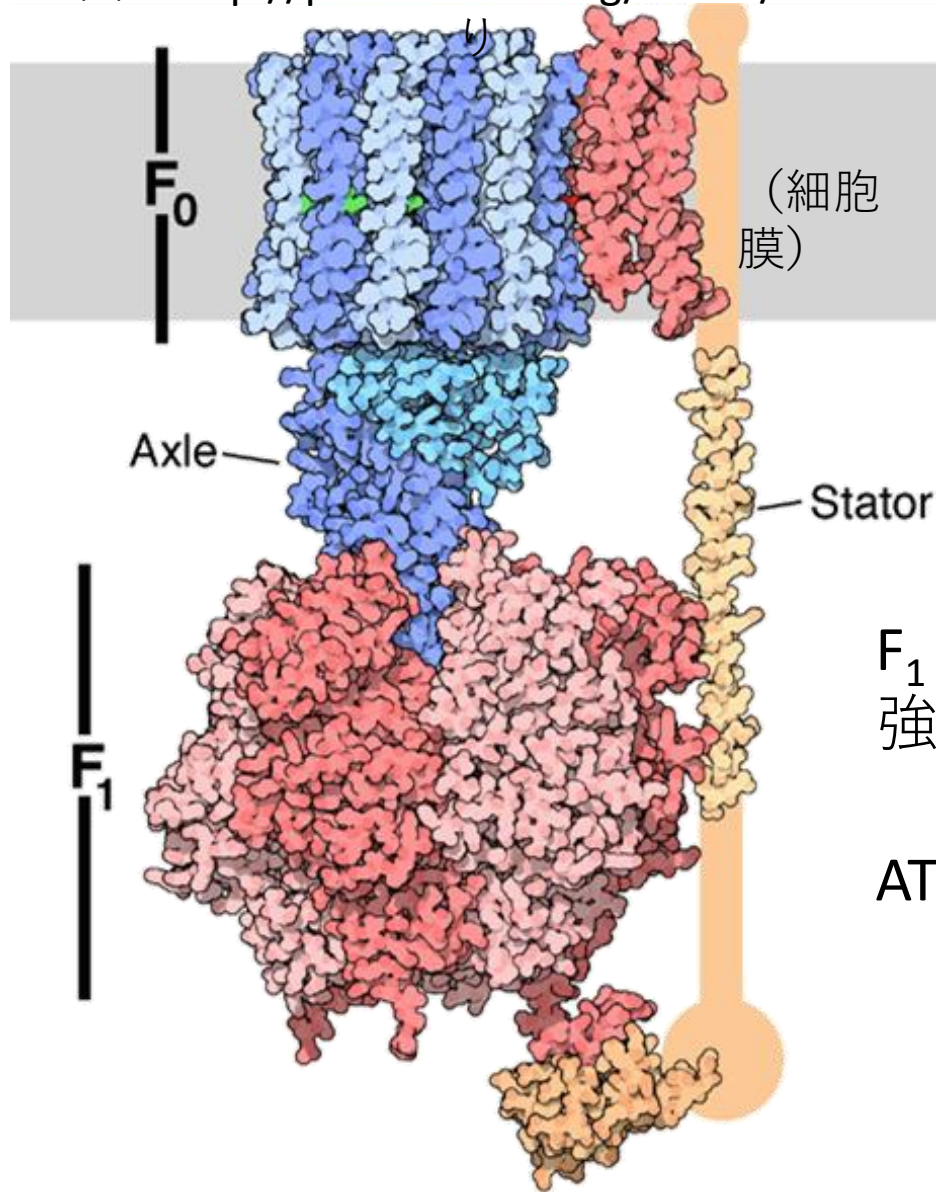
基板に固定した F_1 ユニットの軸に，アクチン（繊維状のタンパク質．数 μm 以上の長さがあり，顕微鏡で見える）をくっつけ，顕微鏡で観察．**ATP**の加水分解（合成の逆反応）によりフィラメント（＝軸）が反時計回りに回転する様子が観察される。

さらには、この軸の先に小さな磁石をくっつけ、外部からの磁場によって回転させる（分子一つの回転軸を自由自在に回転させる！）という実験などもその後に行われている。

この結果、 F_1 ユニットの軸を時計回りに回転させるとADPとリン酸からATPが合成され、逆回転させるとATPがADPとリン酸に加水分解される、という事が判明した。

その他にも多くの研究が行われ、ATP合成酵素に関しては多くの事がわかってきている（わからない事も多いが）。

図 : <http://pdb101.rcsb.org/motm/72> よ

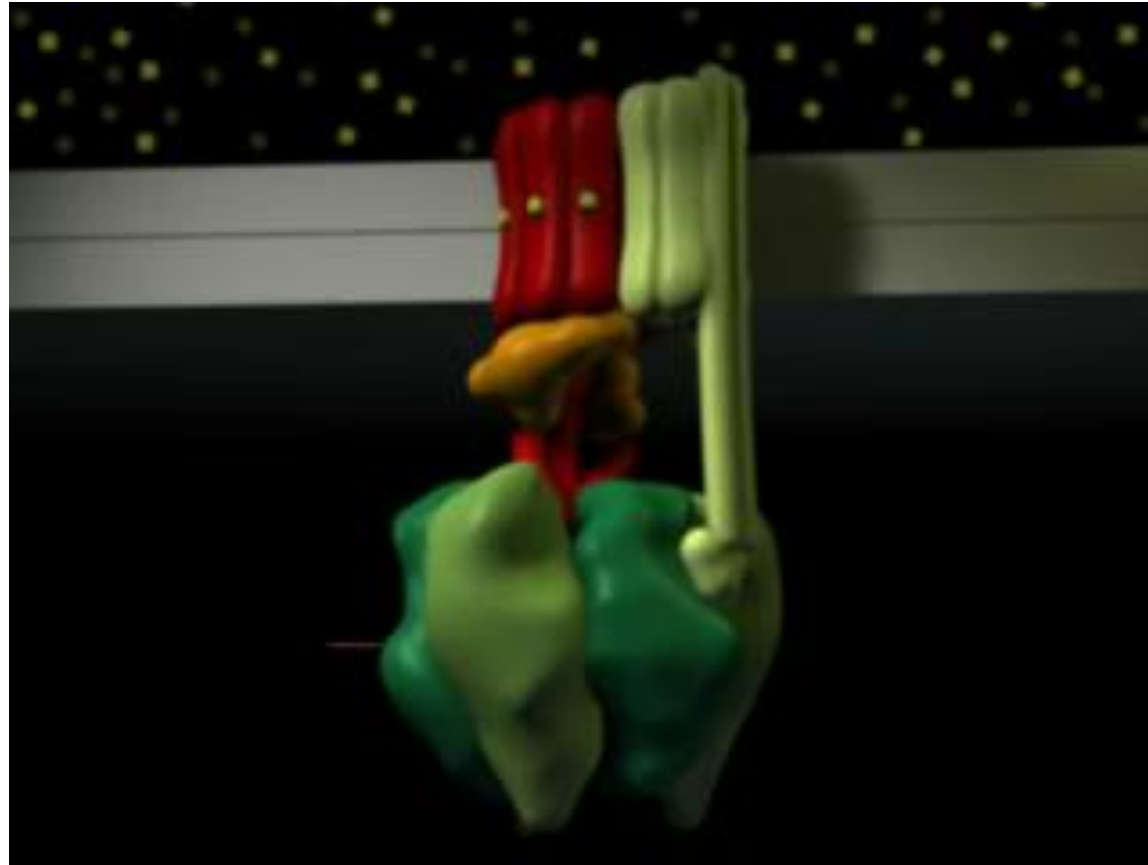


F₀ : プロトンポンプ
外部のH⁺濃度が高い
→ H⁺が内部に行く力で回転
強制的に逆回転させる
→ H⁺を外部に輸送

F₁ : ATPの合成
強制的に回転させる
→ ADPをATPに変換
ATPの濃度が高い
→ ATPをADPに変換しつつ逆回転

ATP合成酵素：モーターを二つ直列に繋いだようなもの。一方に電源（化学的エネルギー）を与えると、もう一方を強制的に回してそちらで発電（=別の化学的エネルギーを生産）する。

ATP合成酵素の動作（全体像）



<https://youtu.be/PjdPTY1wHdQ>

ATP合成酵素の動作（反応中心）

How the rotating γ -subunit imposes conformational states on a β -subunit required for substrate binding, ATP formation and ATP release.

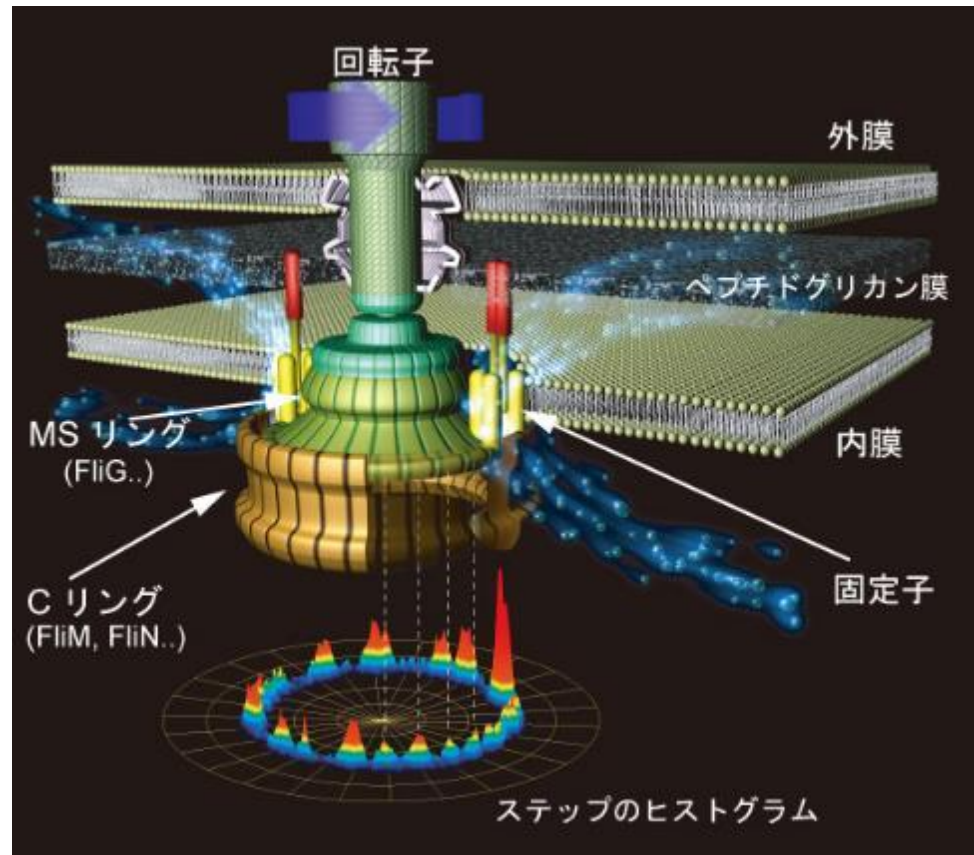
© Medical Research Council



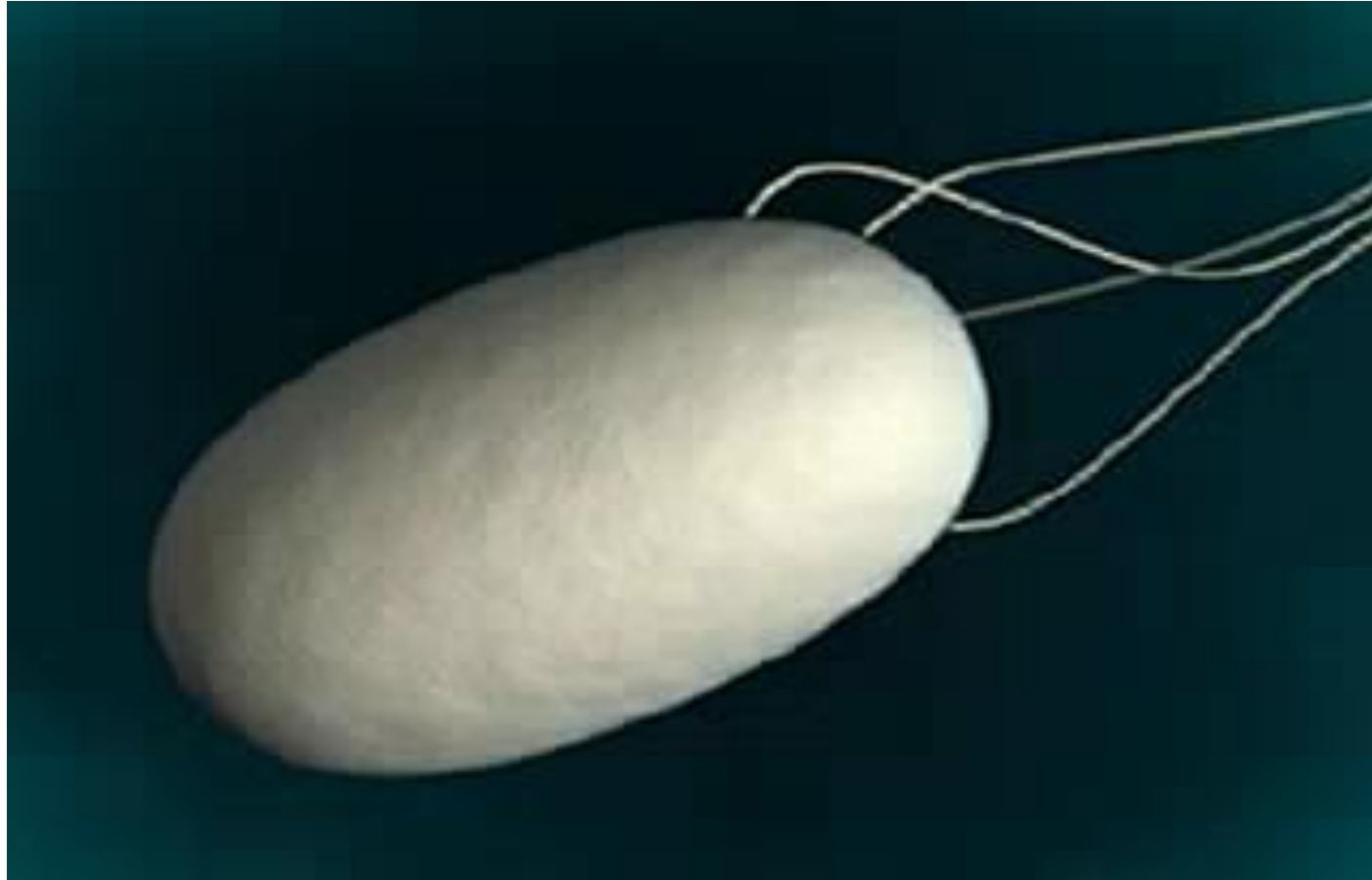
<https://youtu.be/LcEpAC4E7dA>

3. 自発的に組み上がる超精密モーター（鞭毛モーター）

大腸菌などの単細胞生物等が運動するのに必要となる機関，鞭毛。この鞭毛およびそれを駆動するモーター（ H^+ や Na^+ の濃度差で駆動）は，多種多様なタンパク質が自発的に結合する事で，勝手に組み上がる驚異的な自己組織化を示す。



- 毎分数万回転が可能
- 自在に逆回転が可能（イオンの流れは同じ）
- クラッチもある（回転を切り離せる）
- エネルギー効率が理論限界に近く高効率



<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/namba/npn/>より

ここまで見てきたように，生物の利用しているタンパク質等の分子は非常に高度な機能を持ち，今の人類の科学ではまだ実現できないような事を易々とやってのけている．

そこで近年，これら生物のもっている優れた分子をさまざまな反応等にご利用したり，優れた特性を持つ分子に似せることで優れた特徴をもつ製品を開発したりといった事が行われている．

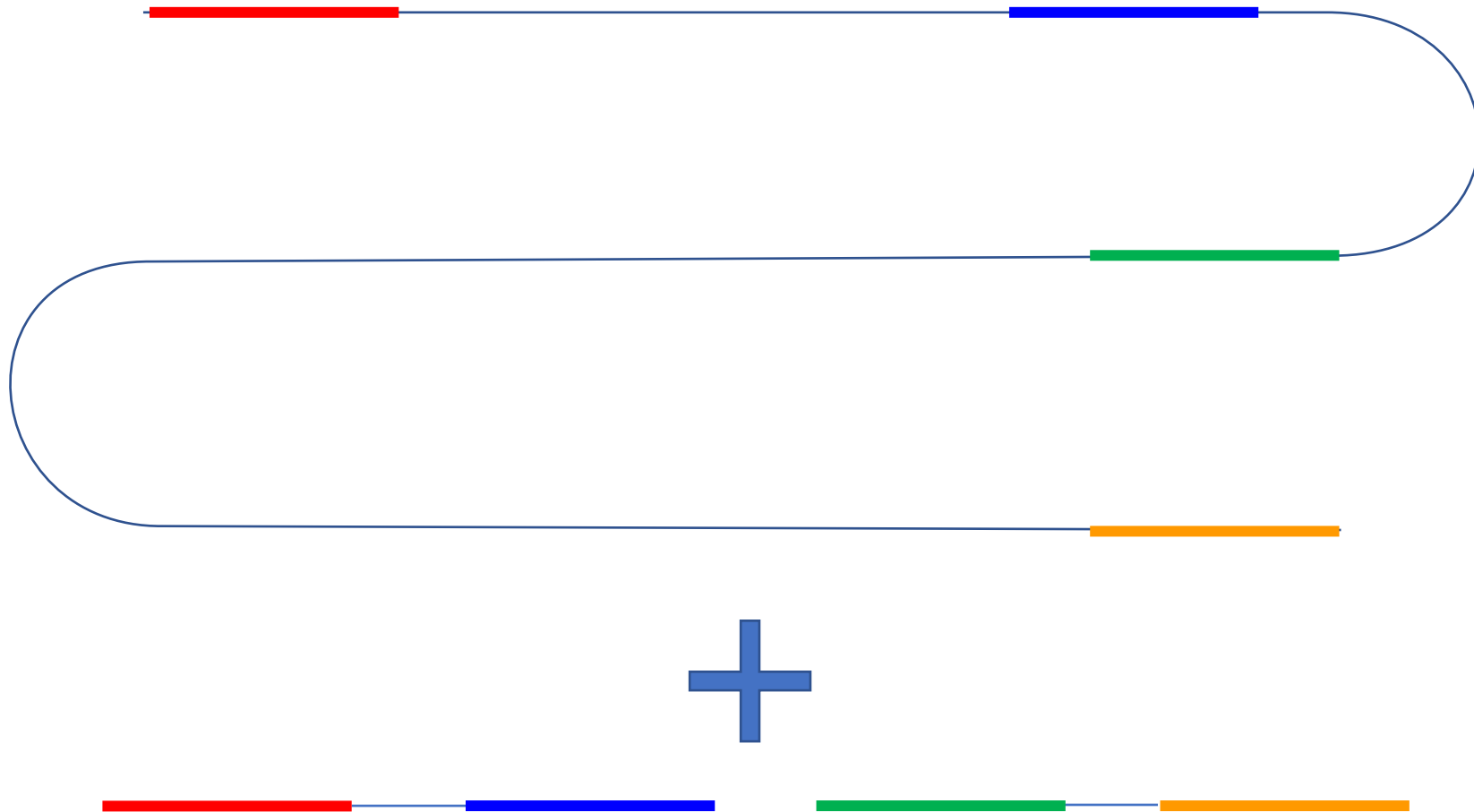
例えば.....

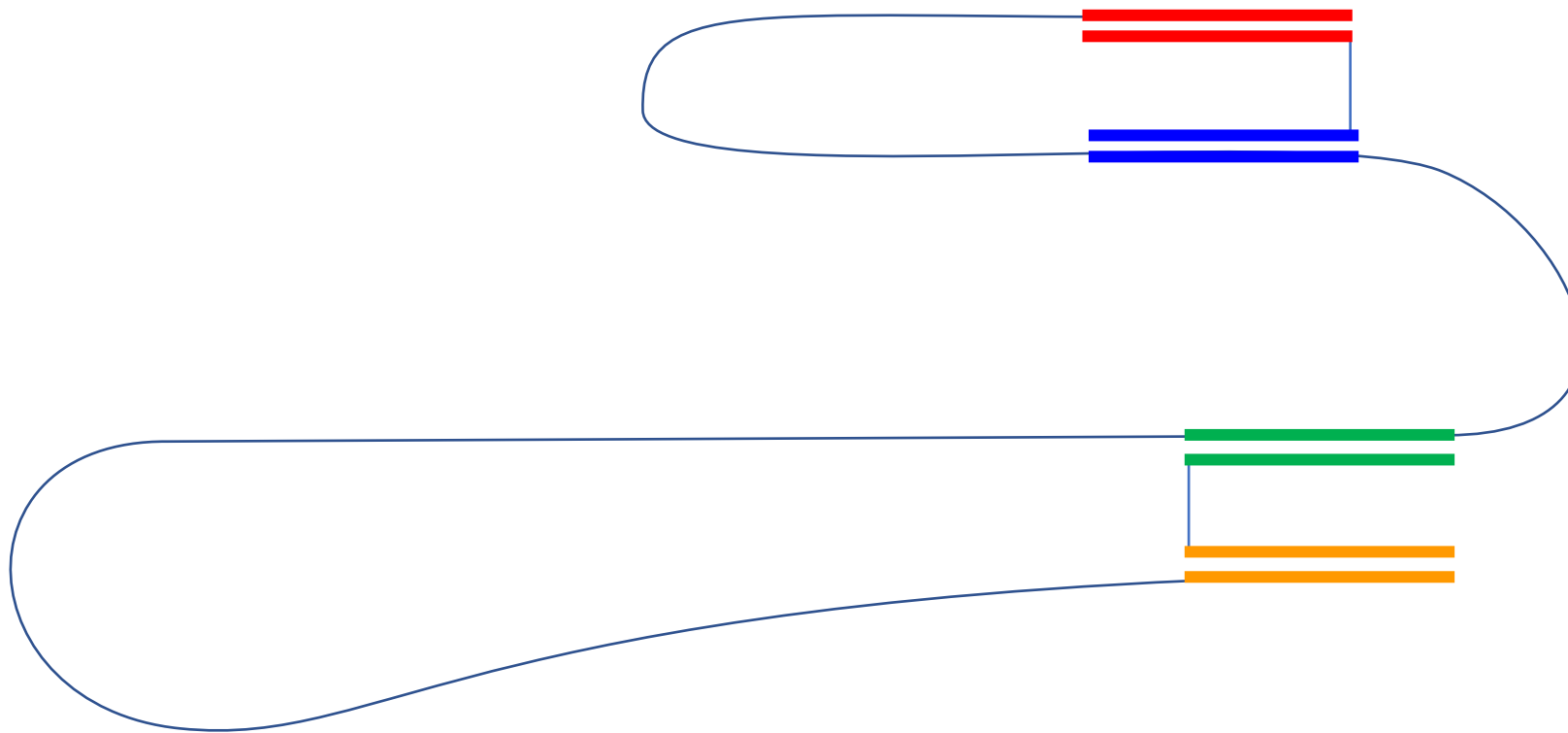
- 酵素の化学反応・化学工業への応用
分子内の特定の置換基のみ反応させたり，立体選択性の高い触媒として利用できる。
また，アミノ酸類や糖などの生物系資源の変換などでも利用。
- 特異的に結合する抗体（特定のタンパク質などに選択的に結合するタンパク質）を利用した，病原体や癌細胞に特異的に結合する薬剤の開発（高度な診断やドラッグデリバリーシステム）
- 非常に高い選択性をもつDNA断片同士の相互作用を使ってナノ構造を構築（DNA-origami等）
- 生物由来の超高性能接着剤

DNA-origami

DNAは、特定の配列同士のみが強く結合.

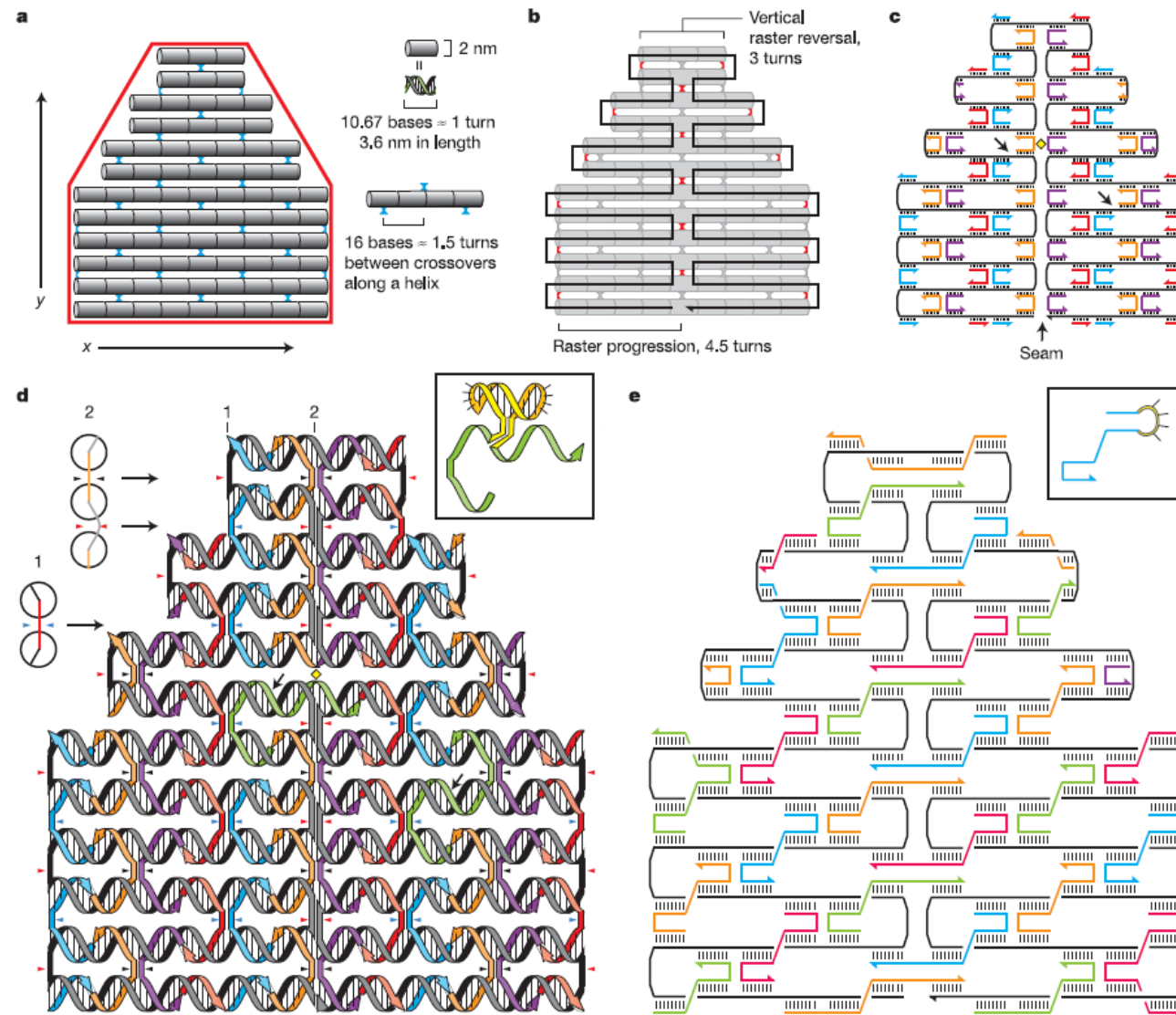
長い単鎖DNAと、各所を結ぶ「糊」となる短いDNAを使うと.....





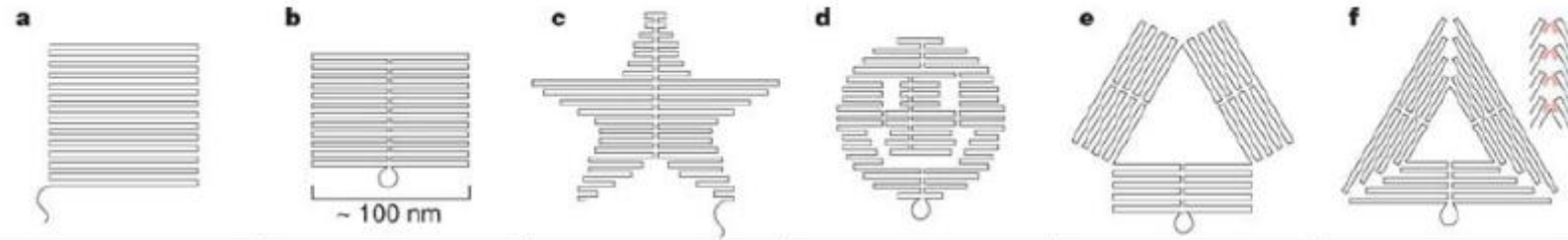
この「糊での接着」を，非常に多数の場所で行えば，
色々な形を作ることができる！

実際の設計（平面を1本鎖に分解し，各所を接着）

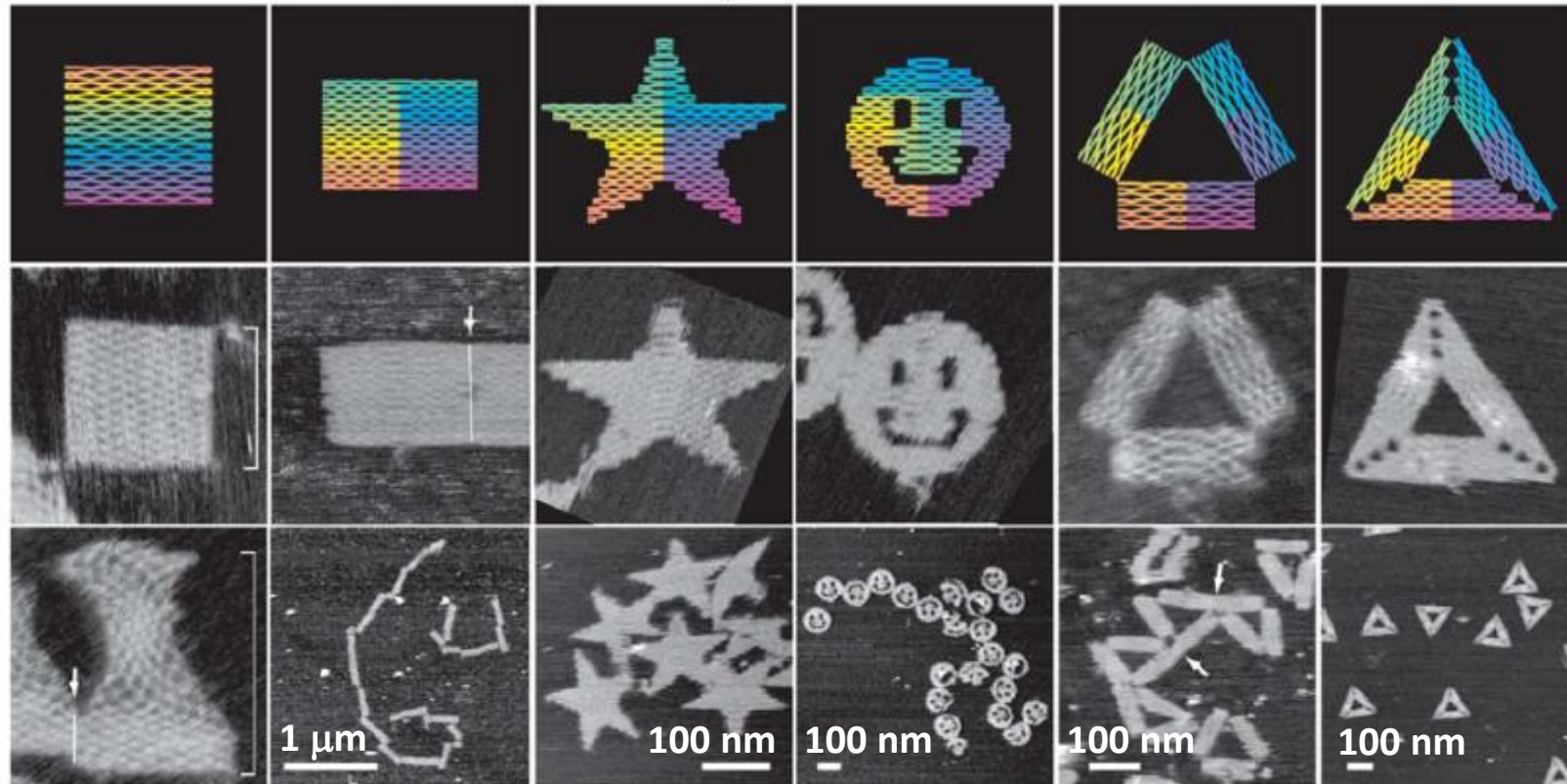


設計通りの平面構造を作る

設計

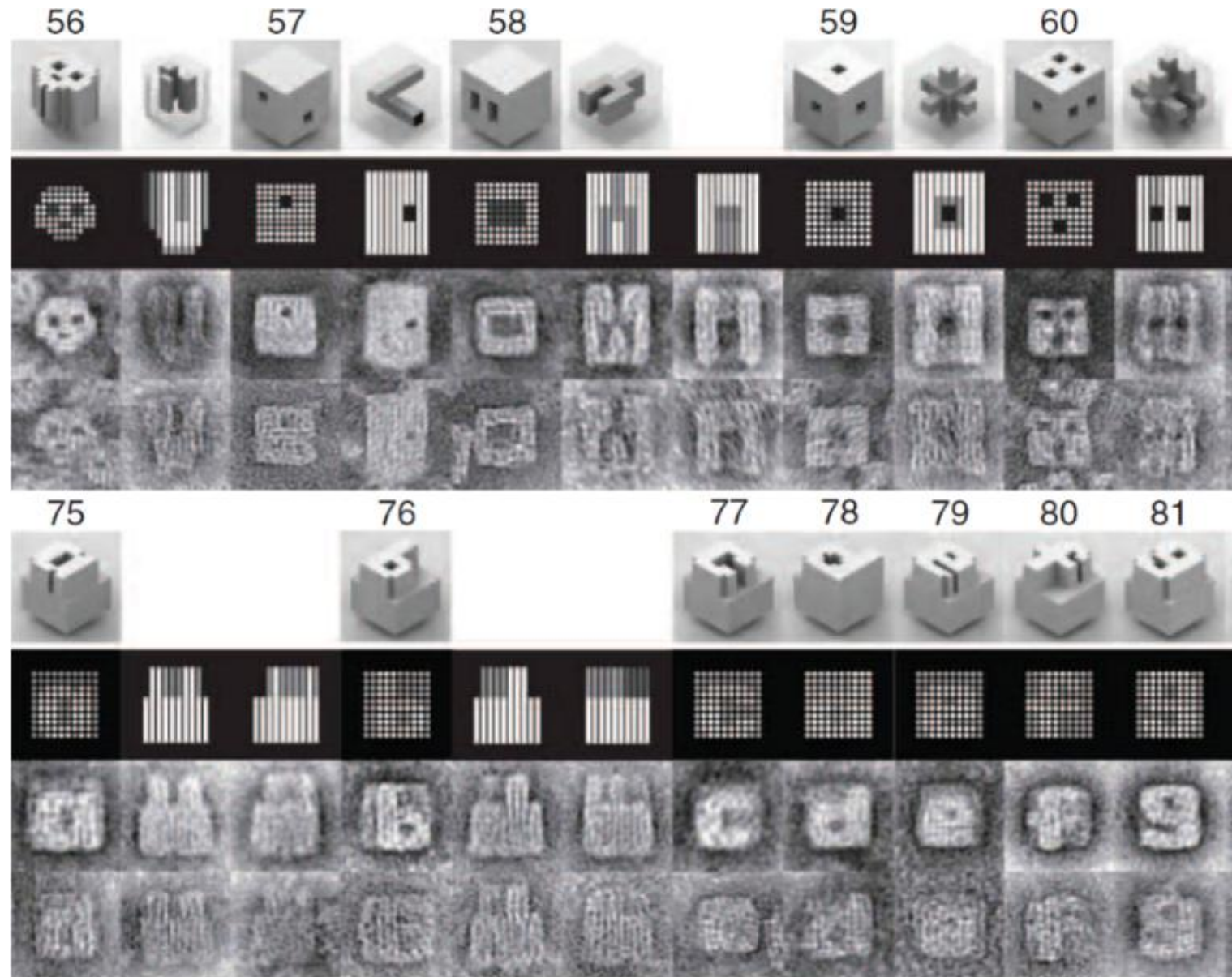


らせん
モデル
実物

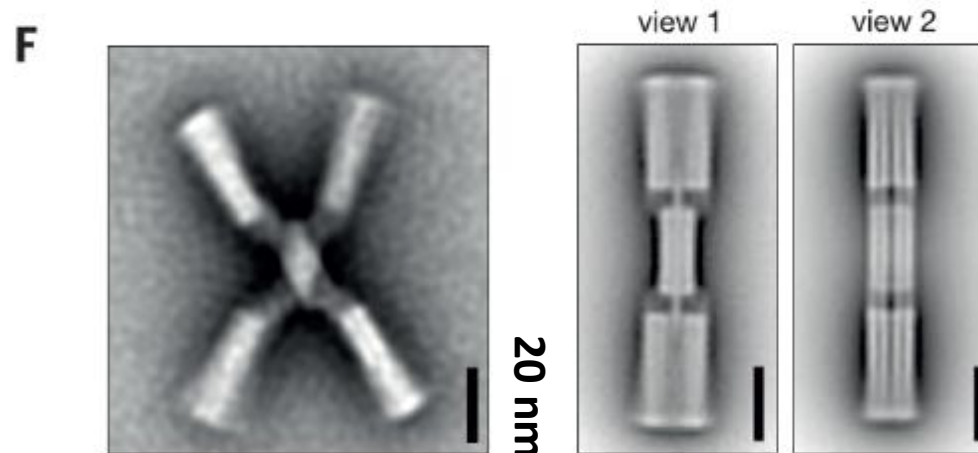
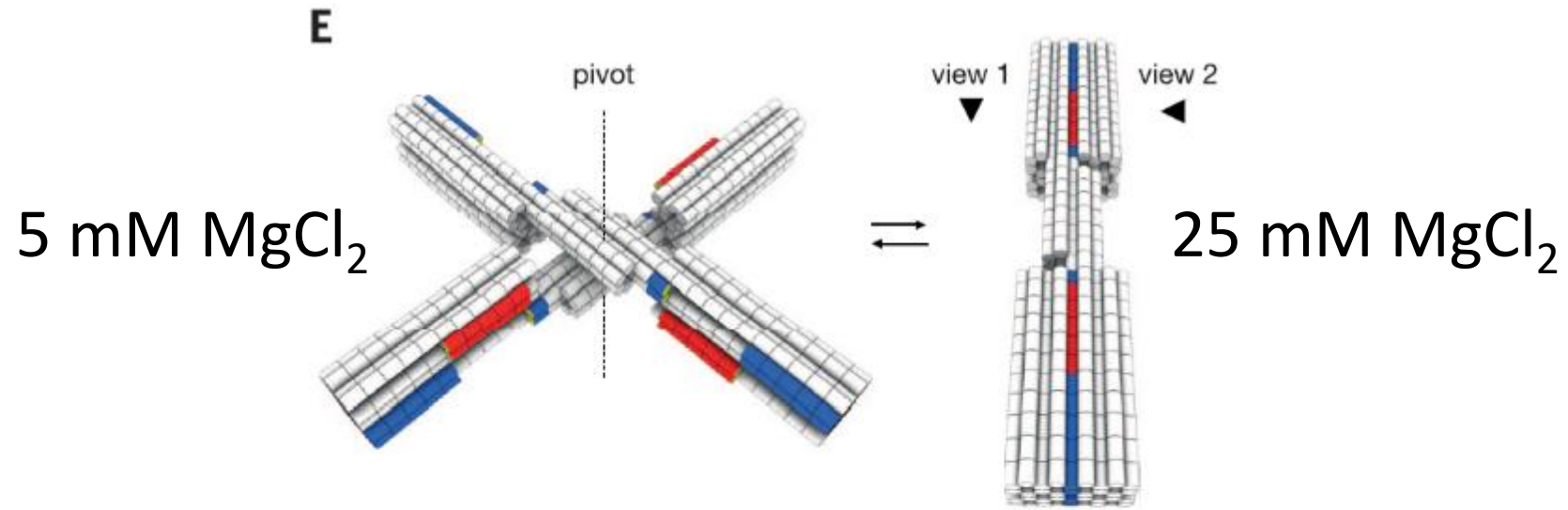


広視野

設計通りの立体構造を作る

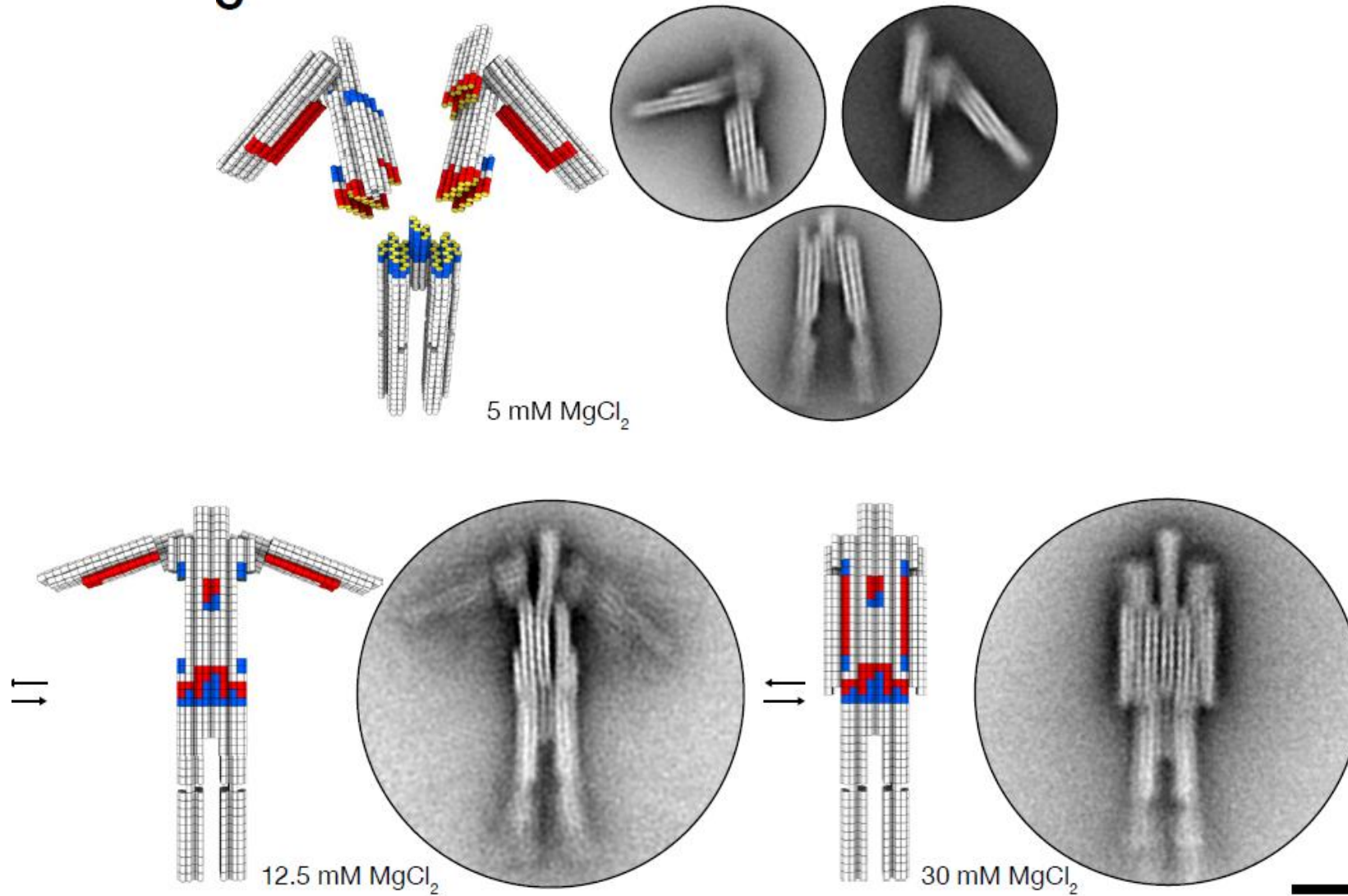


イオン濃度によって稼働する分子機械を作る



とりあえず合体変形メカ

C



ムラサキイガイ（ムール貝の一種）の優れた接着物質

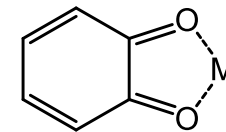
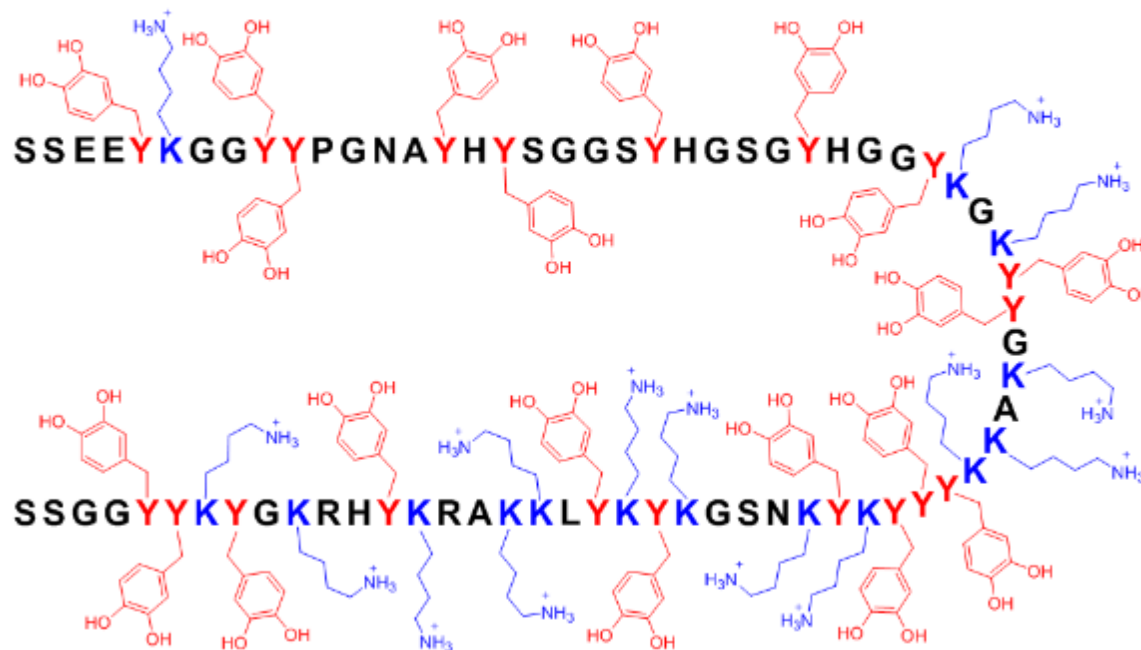
ムラサキイガイは、波に持って行かれないように「足糸」と呼ばれる器官を延ばし、その先を岩に接着する事で自らを固定する。

この接着剤、非常に強力な接着力とともに、水中、特に塩分を含む水中であっても強い接着力を示すという優れた特徴をもつ（人工の接着剤の多くは、水、特に塩類を含む水の存在下で接着力を失うものがほとんど）。

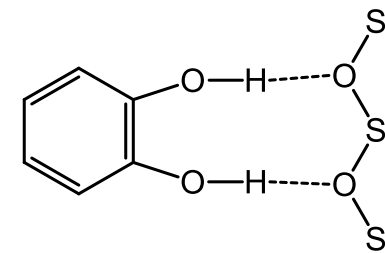


この接着タンパクは、以下のようなカテコール（1,2-ベンゼンジオール）構造を無数に持つものである事がわかり、このような構造をもった化合物が次々に合成され接着剤としての利用が検討されている。

Components of mussel foot proteins thought to be important for surface adhesion: 3,4-DOPA and Lys



金属イオンには配位結合



岩等には水素結合

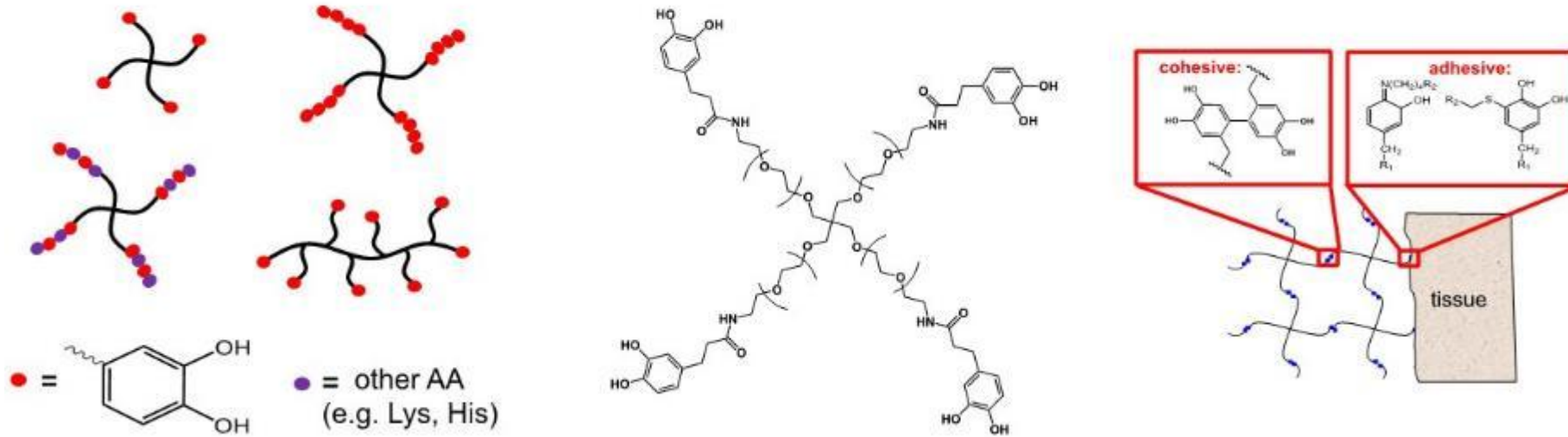
Image Gallery Figure 1

Adapted from Waite et al, *Biochemistry*, 2012, 51, 6511. DOI: 10.1021/bi3002538

<https://labs.chem.ucsb.edu/butler/alison/research/bio-inspired-wet-adhesion>より

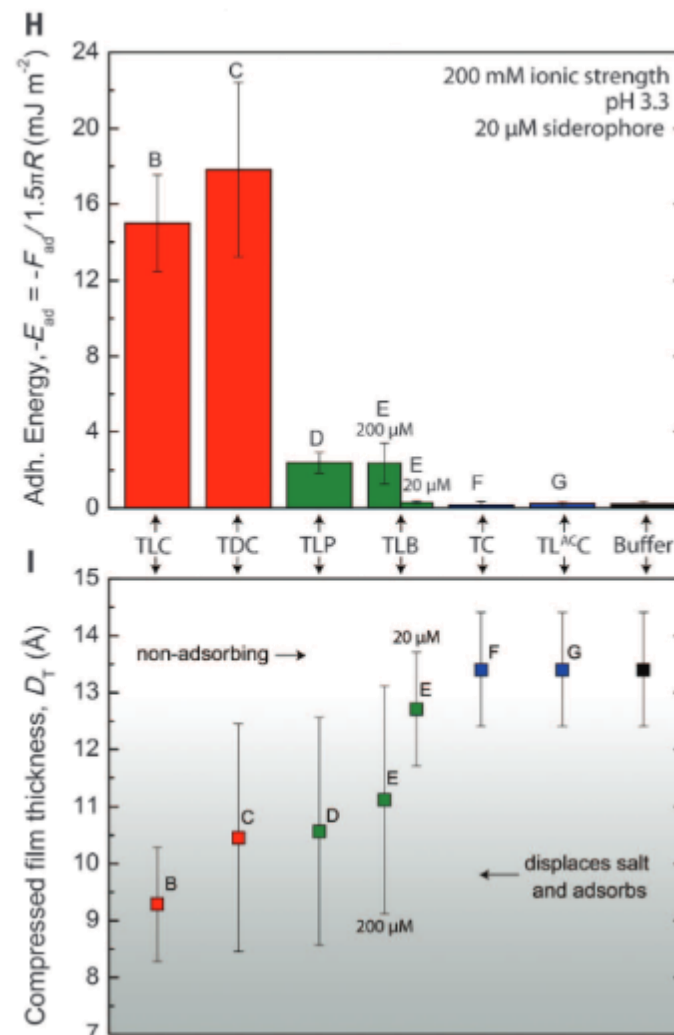
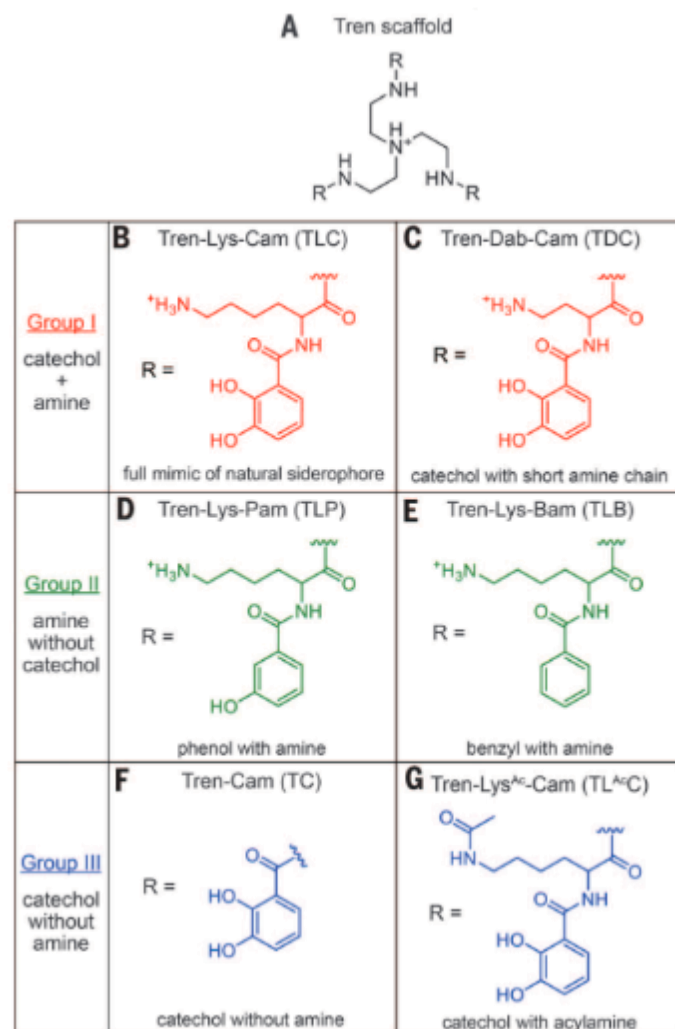
医療用生分解性接着剤

Synthetic Polymer Mimics of Mussel Adhesive Proteins



<http://faculty.mccormick.northwestern.edu/phillip-messersmith/research/Research-B.html>より
D. G. Barrett, G. G. Bushnell and P. B. Messersmith, *Adv. Healthcare Mater.*, **2**, 745-755 (2013).

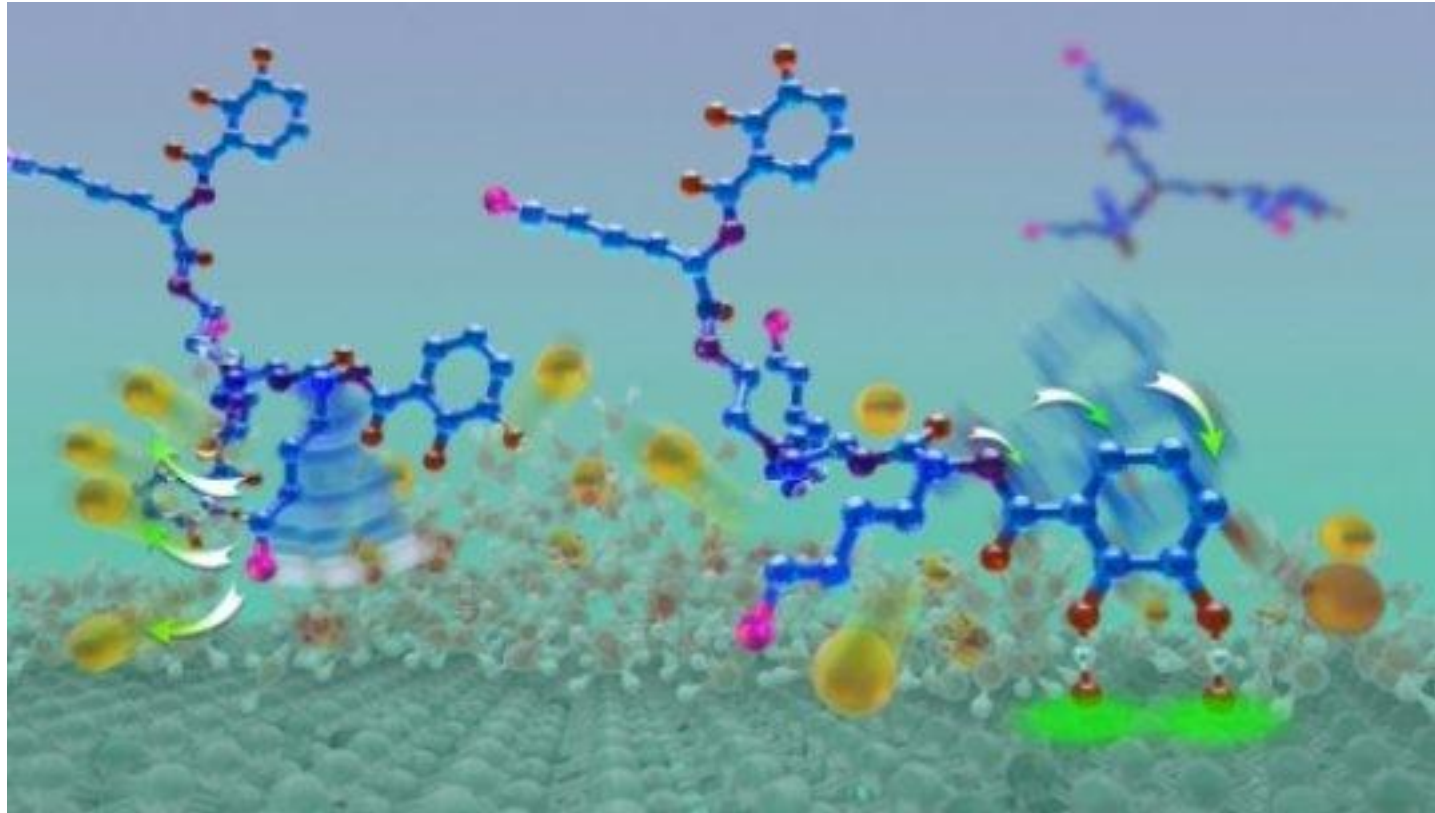
さらに近年、高い耐塩性の起源が自由に動けるアルキル鎖末端のアミノ基にある事がわかった。今後さらに優れた接着剤の開発へと繋がる可能性がある。



自由なアミノ基とカテコールの両方があるときだけ強い接着力を示す。

G. P. Maier, M. V. Rapp, J. H. Waite, J. N. Israelachvili and A. Butler, *Science*, **349**, 628-632 (2015).

ちなみにその推定されるメカニズム



<http://www.sciencedaily.com/releases/2015/08/150806151357.htm>より

ぶらぶら揺れるアミノ基（からできる -NH_3^+ ）が反発力で表面のイオン（アルカリ金属イオンなどのカチオン）を掃き出して、きれいになった表面にカテコールが結合する。