

## 論文の内容の要旨

論文題目 Construction of topologically linked metal-peptide strands based on a folding-and-assembly strategy

(フォールディング集合法に基づくトポロジカルに連結された金属・ペプチド鎖の構築)

氏 名 齋藤 杏実

緒言：一般に高分子は分子鎖同士の絡まりを生じやすいが、その「絡まり方」は無秩序である。<sup>[1]</sup>一方、ポリペプチドである天然のタンパク質の中には秩序だった「絡まり方」を持つものがあることが近年発見されてきている。ポリペプチドの「絡まり方」には、構造の安定化などの機能があることも見出されている。<sup>[2]</sup>人工的な高分子・超分子構造においても、分子鎖の「絡まり方」を設計して精密に合成すれば、トポロジー構造に由来する機能発現が期待できる。超分子化学においては、これまでにカテナン・ロタキサンなどの単純な「絡まり方」を持つ分子が合成され、特徴的な分子の動きの利用(分子機械)が研究されてきた。そこで、より複雑な「絡まり方」を設計・合成できれば、物質の未知の性質を取り出せると期待される。本博士論文では、フォールディング集合法を用いて複雑な「絡まり方」を設計・合成し、その機能を見出すことを目指した。フォールディング集合法とは、10 残基以下の短いペプチドと金属イオンを自己集合させ、一次元的に連なった配位高分子(=金属・ペプチド鎖)が規則的に絡まったトポロジー構造を構築する手法である。<sup>[3]</sup>配位結合を駆動力とした自己集合の過程で、協奏的にペプチドのフォールディングが起こることが特徴である。本研究では特に、ペプチド配列の設計を行い、多様な分子状およびネットワーク状のトポロジー構造の合成および機能化に成功した。

第2章の要旨：第2章では「絡まり方」のみが異なる2種類の[4]カテナン(交差数12)の選択的合成を行った。先行研究<sup>[4]</sup>を参考に、*Xaa-Pro-Pro*配列(*Xaa*: 任意のアミノ酸)<sup>[5]</sup>の3残基ペプチド配位子 L1-4(*Xaa* = Val (L1); Ile (L2); Ala (L3); Thr (L4))を合成し銀(I)イオンと錯形成した(図1a)。L1, L2とL3, L4から2通りの[4]カテナン A, Bがそれぞれ得られた(図1b)。A, B共に4つのL<sub>3</sub>Ag<sub>3</sub>組成の環が12回交差して(交差数12)絡まったトポロジーを有する。結び目

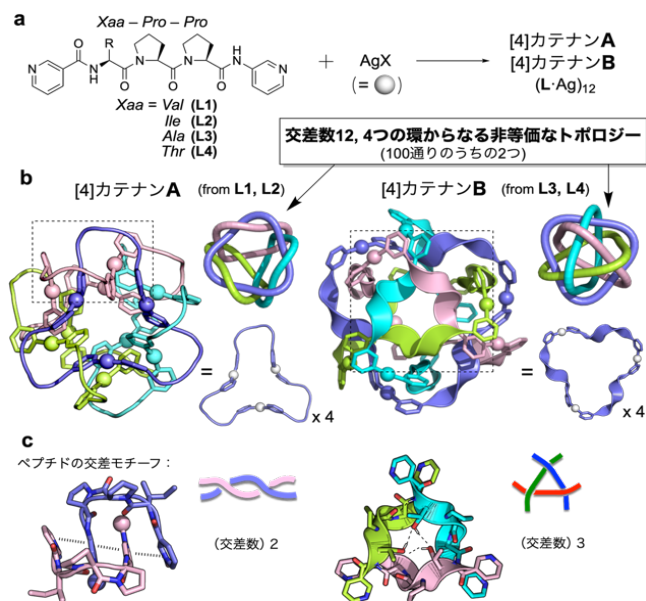


図1. a 合成スキーム, b 2つの[4]カテナンの単結晶 X線構造, c 絡まり構造を作るペプチドの交差モチーフ.

理論によると、交差数 12, 4つの環からなる「絡まり方」は 100通り存在する。本研究では、ペプチド交差モチーフの違い(図 1c)に基づき、100通りの中の2つの「絡まり方」の選択的合成に成功した。交差数の増加に伴い、膨大な数のトポロジーが存在することから、今後物質合成においてこの様なトポロジーの作り分けが重要になると考えられる。

第3章の要旨：第3章では、3回交差モチーフに基づく[3]カテナン(交差数 6)、[5]カテナン(交差数 18)の選択的合成を行った。[4]カテナン Bで初めて現れた交差数 3のペプチド交差モチーフ(3回交差モチーフ)はトポロジーを特徴づける部分構造であり、アミド結合間での水素結合

によって安定化されたユニットでもあった。そこで、配位子のさらなる設計によって3回交差モチーフを拡張し、絡まり構造の拡張および複雑化を狙った。ポリプロリンIIヘリックス配座を取るように配列を伸長させた *Pro-Xaa-Pro-Pro* 配列の4残基ペプチド配位子 L5-7 (*Xaa* = *Ala* (L5); *Ser* (L6); *Val* (L7)) を設計・合成し、銀(I)イオンと錯形成、結晶化した(図 2a)。L5, L6からは3つの  $L_6Ag_6$  組成の環からなる[3]カテナン、L7からは2つの  $L_3Ag_3$  組成の環および3つの  $L_4Ag_4$  組成の環からなる[5]カテナンが得られた(図 2b)。両者は、設計通り拡張されたペプチド3回交差モチーフから形成されていた。図 2cに示すように、側鎖のわずかな会合構造の違いによって  $C_3$  対称の交差モチーフが歪み、[5]カテナンが得られた。今後、さらに複雑な(交差数・環の数が多い)トポロジー構造も、絡まり単位となる交差モチーフを設計し自己集合させれば合成できる。

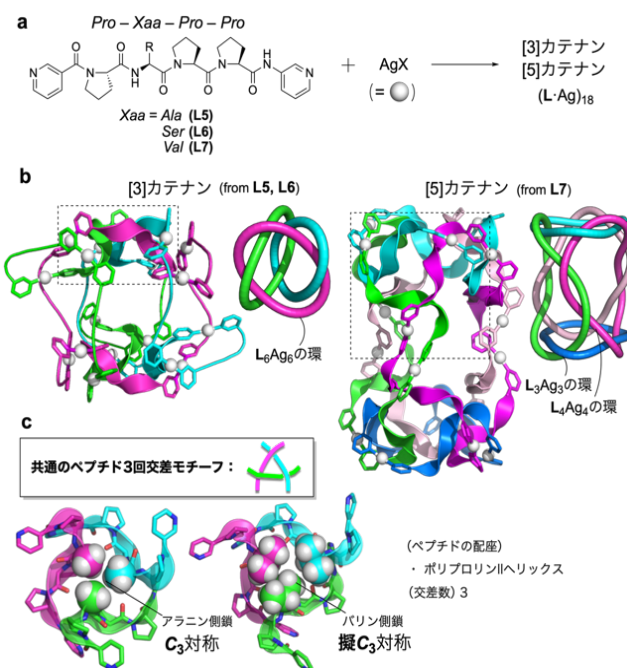


図 2. a 合成スキーム, b [3]カテナン, [5]カテナンの単結晶 X 線構造, c 共通するペプチド交差モチーフの構造。

第4章の要旨：第4章では、2次元的に広がる金属・ペプチド鎖の編み込み層状構造の合成と層構造の剥離挙動を調査した。[4]カテナン Bを与えた *Ala-Pro-Pro* 配列の配位子 L3と銀(I)イオンをアルコール・水混合溶媒中で錯形成および結晶化させると、金属・ペプチド鎖が環状に閉じず2次元層状に広がった構造体  $[L_3 \cdot Ag]^n$  が得られた(図 3a, b)。結晶中で  $[L_3 \cdot Ag]^n$  は積層構造になっており、層間には結晶化溶媒であるアルコール分子 (EtOH または  $^iPrOH$ ,  $^nPrOH$ ) と水分子が存在した。  $[L_3 \cdot Ag]^n$  の単結晶をアルコール溶媒中に浸漬すると、単結晶性を維持したまま層間のアルコール分子を他のアルコールと交換することができた。図 3cには  $[L_3 \cdot Ag]^n$  の層を形成する金属・ペプチド鎖の編み込み構造を示している。破線四角内に示す2本の金属・ペプチド鎖は2重螺旋状に絡まっており、それらが平面状に並んでいる。そして、1本の濃黒色で示した金属・ペプチド鎖が2つの二重螺旋 (= 4本の金属・ペプチド鎖) 同士を繋ぎとめるように絡まっていた。図 3dには模式的なトポロジー構造を示している。編み込み構造は、アミド結合のカルボニル基が銀(I)イオンのアピカル位へ配位することで安定化されていた。金

属・ペプチド鎖の精密な編み込み構造によって安定化された層は超音波照射によって剥離することができ、原子間力顕微鏡や透過型電子顕微鏡によって薄層～単層の観測に成功した。金属・ペプチド鎖がなす編み込みトポロジー構造は、ペプチド配列の設計によって多様化できると考えられ、トポロジー構造に由来する化学的・機械的安定性を有する層状化合物としての利用が期待できる。

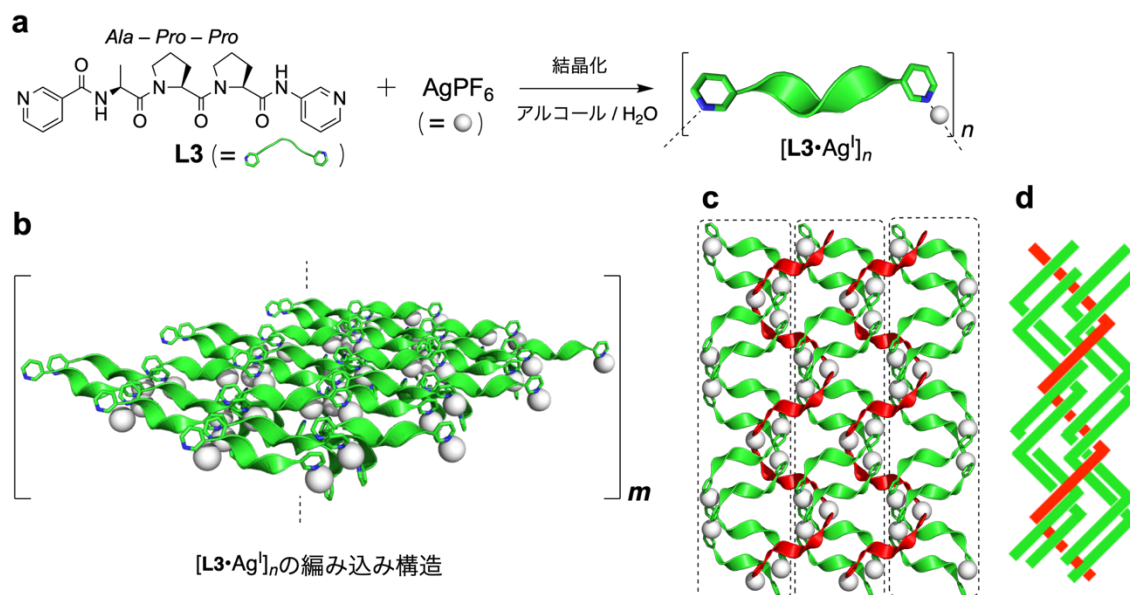


図 3. **a** 合成スキーム, **b** 層状構造体  $[L3 \cdot Ag^I]_n$  の編み込み構造, **c** 単層を上から見た図, **d** 模式図.

第 5 章の要旨：第 5 章では、金属・ペプチド空間における溶液化合物のキラル認識を行った。上記までの研究で、コラーゲン配列のペプチド配位子は主にポリプロリン II ヘリックス配座にフォールディングした。コラーゲン配列は元々ポリプロリン II ヘリックス配座を取りやすいために、短鎖のペプチドフラグメントであっても潜在的にその配座を取りやすかったと考えられる。そこで、配座をより積極的に変形させることを目的として、人工アミノ酸 *Aib* (2-aminoisobutyric acid; 2-アミノイソ酪酸) を導入した *Aib-Pro-Pro* 配列の配位子 **L8** を合成した。銀 (I) イオンと錯形成、結晶化させると、*Aib* 残基の配座制限に由来する 2 種類の配座異性体が 1:1 で含まれる金属・ペプチド鎖の絡まり構造体  $[L8 \cdot Ag^I]_n$  が 1 次元のキラルな細孔を作り出した (図 4a, b)。得られた  $0.7 \text{ nm} \times 1.8 \text{ nm}$  の平行四辺形の細孔は対称性が低く、ペプチドへの水素結合や銀 (I) イオンへの配位結合が可能な相互作用サイトを多数有していたために、小分子の包接に適すると考えた。そこで、 $[L8 \cdot Ag^I]_n$  の単結晶を様々な液状化合物に浸漬し、室温で 4 日間静置することで親水性分子の包接を試みた。例えば、メチルピルビン酸に浸漬した単結晶の X 線構造解析を行うと、細孔内にメチルピルビン酸とその EtOH 付加体であるヘミアセタールの *S* 体の分子構造のみが確認された (図 4c)。ヘミアセタールは単離できない平衡生成物であり、通常ラセミ体で生成する。そのため、 $[L8 \cdot Ag^I]_n$  のキラルな細孔が *S* 体のヘミアセタールを優先的に捕捉したと考えられる。また、細孔内でのヘミアセタールの構造を観察すると、ヒドロキシ基が銀 (I) イオンに配位していた (図 4d 右)。このことから、銀 (I) イオンにメチルピルビン酸のカルボニル基が配位し、 $\text{EtO}^-$  が片側からのみ求核攻撃できる環境になったために、細孔内で *S* 体選択的にヘミアセタールが生成したと考えられる。この結果は、金属・ペプチド鎖で作られる細孔内で酵素のような不斉触媒反応が実現できる可能性を示している。

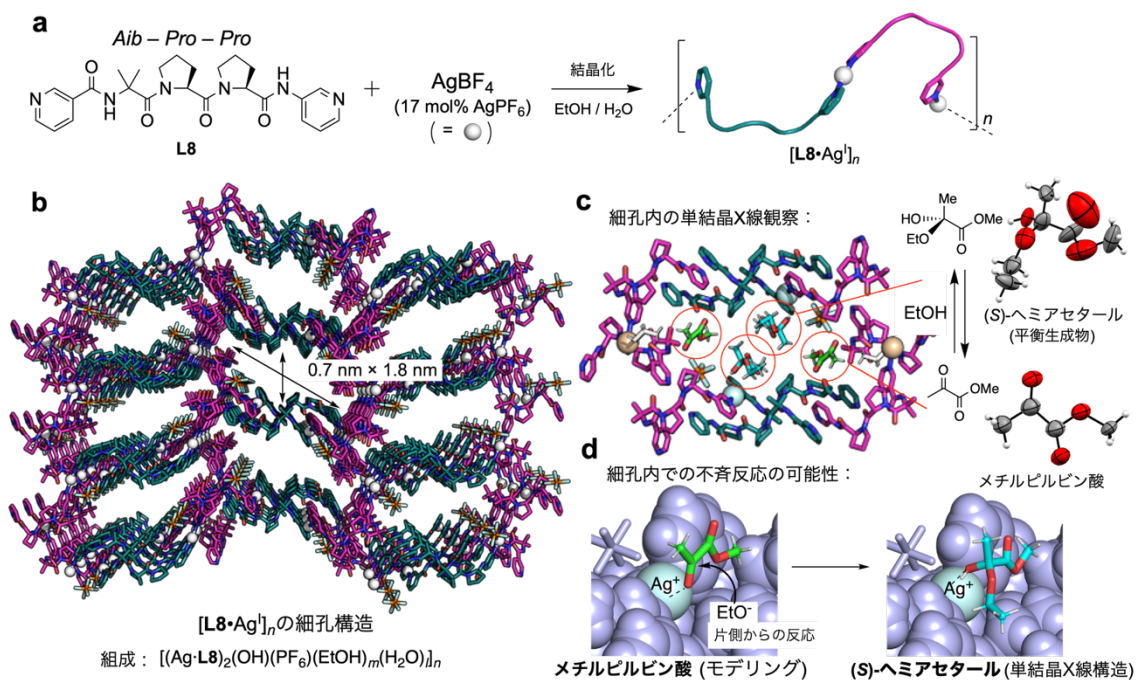


図 4. **a** 合成スキーム, **b**  $[L8\cdot Ag^+]_n$  の細孔構造, **c** 細孔内で観察されたメチルピルビン酸, (S)-ヘミアセタールの ORTEP 図 (30% probability で表示) および細孔内での構造, **d** 細孔内での不斉反応の可能性.

結論: 本博士論文研究では、ペプチド・金属鎖が環状に閉じた分子状の高度な複雑さを持つ絡まり構造体 [3], [4], [5]カテナンの合成、および、ペプチド・金属鎖が編み込まれた層状・細孔性の絡まり構造体の単結晶の合成に成功した。ペプチド配位子は、固有の配座と多様な分子間相互作用のパターンを持つために、側鎖の微調整によって多様な絡まり構造を与えることが明らかになった。また、フォールディング集合の過程で生じる交差モチーフを設計することで、さらに複雑なトポロジー構造を作り出せると考えられる。また、ペプチド・金属鎖が作り出すキラルな空間は不斉反応にも利用可能である。

参考文献: [1] *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 1–27. [2] *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2007**, *11*, 595–603. [3] *Chem.* **2020**, *6*, 1861–1876. [4] *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7228–7232. [5] アミノ酸の 3 文字表記.