

200228 山梨 文献セミナー Q&A

Q. cucurbit[7]uril の水溶性が他の cucurbit[n]uril に比べて高いのはなぜか？

A. 水和時のエネルギー変化と固体の分子間相互作用の 2 点による説明が可能です。

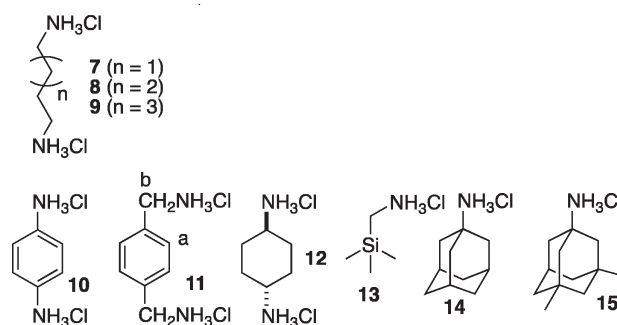
現在単離されている CB[n]($n = 5, 6, 7, 8, 10$)を比べると、CB[5]と CB[7]が数十～数 mM と高い水溶性を示すのに対し、残りの CB[6]、CB[8]、CB[10]は 0.05 mM 以下と低い水溶性を示すことが分かっています。分子動力学法によって解析したところ、CB[n]の水和時のギブス自由エネルギー変化は、 n が大きくなるにつれて大きくなり、 n が大きいほど溶解が熱力学的に不利になることが分かりました。これは、 n が大きいほど水分子のネットワークを多く破壊し、溶解がエントロピー的に不利になるからだと考察されています。また、分子内の CH \cdots O の相互作用の違いに起因して、固体の CB[n]はアモルファス($n = 5, 7$)か結晶($n = 6, 8$)のどちらかを取ることが知られていて、結晶はアモルファスよりも強い分子間相互作用を形成します。したがって、CB[5]と CB[7]の水溶性が高く、その中でも n が小さい CB[7]の水溶性が最も高くなると解釈することができます。

(Malaspina, T., *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 7511.)

Q. cucurbit[6]uril と 6C とで diammonium ion 11 とのアフィニティに大きな差が出るのはなぜか？

A. diammonium ion 11 は CB[6]の cavity に対しては大きすぎることが原因です。

6C(下図 host 6)は CB[6]に比べて、より大きいゲスト分子に対するアフィニティが大きいことが分かっています。これは、非環状の 6C が環状の CB[6]よりも大きな cavity を持つことに起因すると考えられています。



guest	host 4 ^a	host 5	host 6	CB[6]	CB[7]
7	–	$(4.7 \pm 0.5) \times 10^4$	$(5.0 \pm 0.3) \times 10^4$	$(2.0 \pm 0.2) \times 10^7$ ^c	–
8	–	$(1.4 \pm 0.1) \times 10^5$	$(1.6 \pm 0.3) \times 10^6$	$(1.5 \pm 0.1) \times 10^8$ ^c	–
9	$(5.6 \pm 0.4) \times 10^3$	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^6$	$(2.2 \pm 0.4) \times 10^6$	$(4.5 \pm 0.8) \times 10^8$ ^b $(2.9 \pm 0.2) \times 10^8$ ^c	$(9.0 \pm 1.4) \times 10^7$ ^b
10	–	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^4$	$(4.9 \pm 0.6) \times 10^4$	$(1.9 \pm 0.1) \times 10^3$ ^b	$(2.1 \pm 0.3) \times 10^6$ ^b
11	$(1.5 \pm 0.1) \times 10^4$	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^6$	$(2.2 \pm 0.4) \times 10^7$	550 ± 30 ^b	$(1.8 \pm 0.3) \times 10^9$ ^b
12	–	$(2.7 \pm 0.4) \times 10^4$	$(6.8 \pm 1.4) \times 10^5$	1.4×10^6 ^d	$(2.3 \pm 0.4) \times 10^7$ ^b
13	–	nb ^e	$(2.6 \pm 0.3) \times 10^4$	nb	$(8.9 \pm 1.4) \times 10^8$ ^b
14	–	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^6$	$(1.8 \pm 0.4) \times 10^7$	–	$(4.2 \pm 1.0) \times 10^{12}$ ^b
15	–	$(6.1 \pm 0.9) \times 10^5$	$(6.0 \pm 1.3) \times 10^6$	–	$(2.5 \pm 0.4) \times 10^4$ ^b

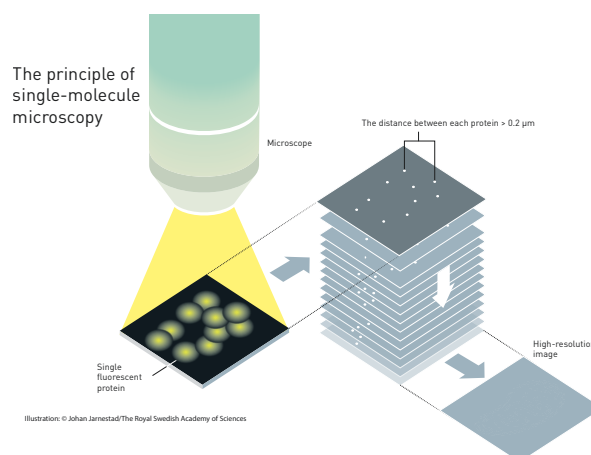
^a K_a values taken from ref 13a. ^b K_a values taken from ref 3b. ^c K_a values taken from ref 3d. ^d K_a values taken from ref 12b. ^e nb = no binding.

(Lucas, D. and Isaacs, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4112.)

Q. PAINT の仕組みについて

A. 説明不足な点があったため、詳細に説明します。

通常の光学顕微鏡では、回折限界以下の距離にある 2 点を識別することができません。そこで、様々な工夫を施すことにより、回折限界を超えた解像度を持つ超解像顕微鏡が開発されています。今回紹介した PAINT では、付いたり離れたりする蛍光分子を用いています。この蛍光分子はターゲット分子との結合に関係なく蛍光を放出しますが、ターゲット分子に付いている時間と露光時間が同程度であれば、付いている分子のみが強く検出されます。一部のターゲット分子をまばらに観測することになるため、ターゲット分子全体を同時に検出した際には重なる点であっても、区別することができます。これを繰り返し、得られた像を合計することで、回折限界を超えた解像度を持つ顕微鏡像が得られます。

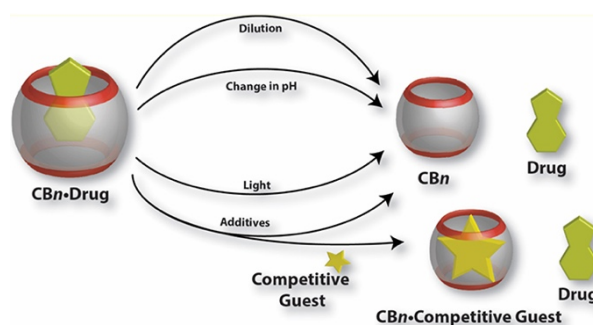


(<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2014/press-release/>)

Q. cucurbit[n]uril の細胞内での応用には他にどのようなものがあるか？

A. ドラッグデリバリーへの応用などが挙げられます。

CB[n]とゲスト分子の結合を細胞内で形成させる例は、調べた限りでは今回紹介したイメージングしかありませんでした。結合は細胞外で形成させているものの、のちに細胞へ応用している例は複数存在します。特に多くの応用が報告されている例として、CB[n]と複合体を形成させることで薬剤分子を細胞内へ輸送し、細胞内で放出するというドラッグデリバリーシステムへの応用が挙げられます。

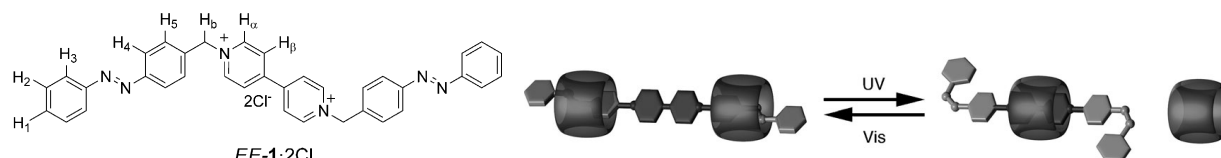


(Das, D., et al. *Front. Chem.* 2019, 7, 1.)

Q. アゾベンゼンなどを利用した光スイッチへの応用例はあるか？

A. 複数の報告例があります。

シクロデキストリンと同様に、cucurbit[n]uril にも、アゾベンゼンなどを利用した光スイッチへの応用例が複数報告されています。下図の例では、2つのアゾベンゼン部位を持つ bipyridinium と cucurbit[7]uril とのホストゲスト相互作用を利用し、光によって構成成分の比を切り替えることができる擬ロタキサンを形成しています。

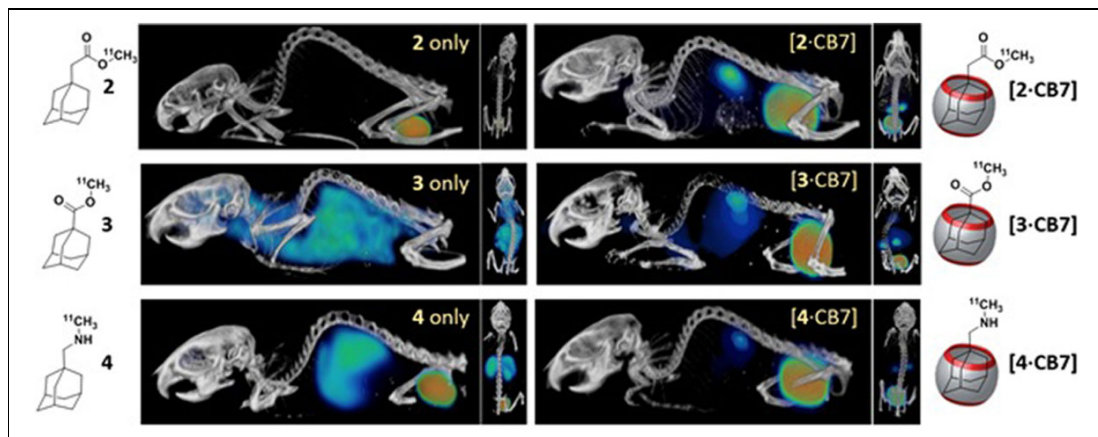


(Baroncini, M., et al. *Chem. - A Eur. J.* 2014, 20, 10737.)

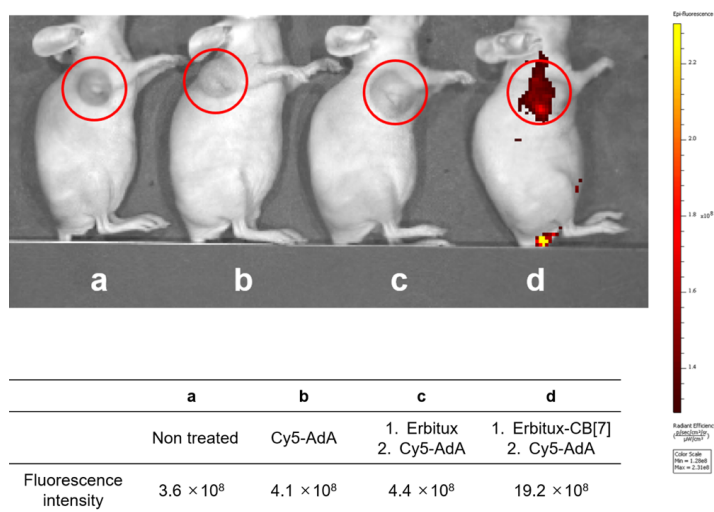
Q. cucurbit[n]uril の生体内での応用例としてはどのようなものがあるか？

A. 生体内イメージングへの応用などが報告されています。

CB[7]を繋いだ抗体と、放射/蛍光標識された adamantane 誘導体を用いることで、生体内イメージングを可能にした例が報告されています。この方法により、素早い結合形成が可能であるという非共有結合的な戦略のメリットを残しつつ、biotin-streptavidin の系で発生する内在性ビオチンによる偽陽性や streptavidin の免疫原性の問題を解消することが期待されます。



(Strebl, M. G., *et al. Mol. Imaging* 2018, 17, 1.)



(Li, M., *et al. ACS Appl. Mater. Interfaces* 2019, 11, 43920.)