

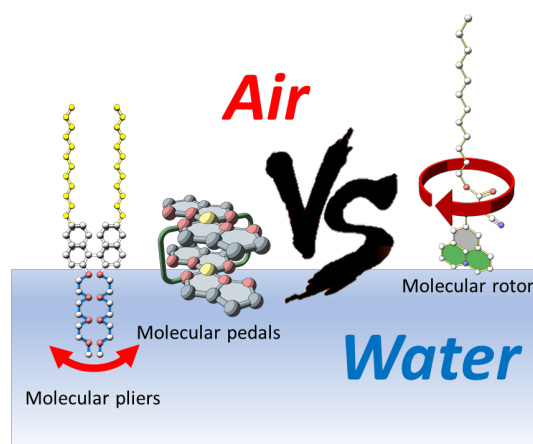
# Accounts of Materials & Surface Research

## Mechanical manipulation of molecular machines at an air-water interface

Taizo Mori\*

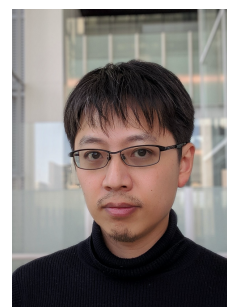
*Institute for Solid State Physics, The University of Tokyo  
5-1-5 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba, 277-8581, Japan  
t-mori@issp.u-tokyo.ac.jp*

Molecular functions are controlled by their actions and movements. However, molecular machines, whose function according to conformational variations, have been synthesized for three decades, they require more energy to control their simpler functions than biological molecular machines. In order to access more highly complex functional molecular machines, it is necessary to analyze and control them. An air-water interface is a suitable field for the control of molecular motions under a small applied force. We have synthesized and controlled several molecular machines at the air-water interface by mechanical stimulus. In this article, we introduce three types of molecular machines, such as molecular pliers, molecular paddles, and molecular rotators. It is found from experimental results and theoretical calculations that amphiphilic binaphthyl molecules operated as molecular pliers can be controlled through the application of small ( $1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) mechanical forces at the air-water interface. The molecular orientation of double-paddled binuclear Pt(II) complexes can also be controlled at the air-water interface. Intramolecular rotations were not inhibited at the air-water interface under compression, by contract they were controlled in several matrices of lipids. It means that the mobility of molecular machines depends strongly on their immediate environments. Therefore, the behaviors of simple molecular machines should be investigated under various conditions so that each molecular machine might be applied as components of more highly complex functional molecular machine similar to the biological molecular machines.



**Keyword:** *molecular machine, air-water interface, Langmuir-Blodgett, conformation, lipid*

Taizo Mori is an assistant professor at Institute for Solid State Physics in the University of Tokyo. He graduated from the Department of Polymer Chemistry at Kyoto University and obtained his doctorate in 2009. He worked as postdoctoral fellow at National Institute for Materials Science. After he got JSPS fellowship, he worked as postdoctoral associate of the Liquid Crystal Institute at Kent State University. He won the Michi Nakata Prize for Early Career Award at the International Liquid Crystal Society in 2016



# 気水界面において分子マシンを力学的に操作する

森泰蔵

東京大学 物性研究所

## 1. はじめに

分子機能はナノレベルでの分子の動きや状態変化が、いくつものスケールを経てマクロな現象として表出し、利用できる。つまり、分子機能を制御するには、分子単一のみならず、分子同士の相互作用や、集合の仕方などを十分に知る必要がある。

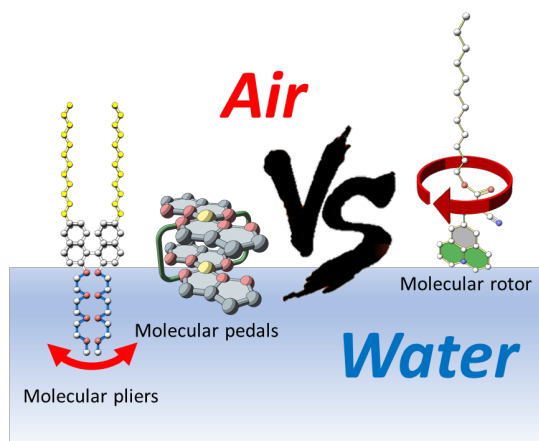
超分子化学の発展により、分子の集合状態が多様に制御され、様々な機能が導出されている。また、分子のコンフォメーション変化を利用した人工分子マシンも盛んに合成されている[1-3]。しかし、人工分子マシンで実現される動作はまだ単純であるのに、分子構造が複雑なため合成は容易ではない。さらに、人工分子マシンは、生体内で働く生体分子マシンと比較すると、その制御に大きな力やエネルギーが必要である[4-6]。人工分子マシンは、外部刺激として分子当たり nN 程度の比較的大きな力に相当する熱、光、酸化還元反応などにより制御され、回転、並進など単純な動きを実現する。生体分子は熱的揺らぎを活用し分子当たり pN 程度の比較的小さい力で制御され[7, 8]、また分子同士が協奏的かつ連続的に働き複雑な機能を実現している。人工分子マシンにおいても、それぞれをモジュールとして組み合わせ協奏的に作用できれば、生体分子マシンのように高度な機能を発現できると考えられる。そのためには、人工分子マシンの作動原理をつぶさに研究する必要がある。

人工分子マシンは、主にバルクや溶液中で、その動きが研究されてきた。分子マシンを協奏的に制御する場としては、動きと機能の発現方向を制限できる二次元界面が適している。これまでに、金属表面に蒸着させた分子マシンが走査型電子顕微鏡で観察され、探針の力学動作やトンネル電流により、その動きが制

御されてきた[9, 10]。また、分子マシンを利用して原子間力顕微鏡のカンチレバーを動かしたり[10]、脂質二重膜に穴を開けたりする研究が報告されている[11]。

気水界面はマクロな動きによって分子マシンのコンフォメーションや集合を制御でき、その作動原理を研究する場として適している[12, 13]。我々は、Langmuir-Blodgett (LB) システム[15]を用い、気水界面上の分子マシンを力学的に圧縮・拡張し制御してきた[16-26]。たとえば、シクロファンにアームとしてステロイド部位を修飾した分子マシンでは、蛍光色素を挿入して蛍光を示し、離して消光する様子を繰り返し観察できた[16]。また、サイクリックアミン誘導体による単分子膜において、圧縮の度合いによりアミノ酸や核酸の結合定数が変化することを見出した[17, 18]。つまり、気水界面において最適な分子認識能を示すコンフォメーションを力学的刺激により調節できた。

このように、気水界面を用いれば力学的刺激により分子マシンの動きを連続的に制御できる。しかしながら、これらの分子マシンは構造が複雑なため、その動作原理を十分に解明できなかった。人工分子マシン同士を組み合わせ、より複雑かつ協奏的な機能を実現するには、単純な構造の分子マシンをデザインし、その動きを様々な刺激や環境下において観測し、その結果を蓄積する必要がある。そこで、我々は、単純な構造かつ動作をする分子マシンをデザインし、それらを気水界面上で力学的に制御してきた[19-24]。また、生体膜の模倣として脂質膜中においても分子マシン制御も試みた[25, 26]。本稿では、開閉を制御する分子ペンチ[21]、気水界面上での配向が変化する分子パドル[23]、分子内回転する分子ローター[24, 25]を紹介する(Figure 1)。



**Figure 1.** Schematic illustration for operation of molecular machines: molecular pliers (bending), molecular paddle (flip-flop), and molecular rotor (rotation), at the air–water interface.

分子ペンチは、軸不正を有するピナフチル分子を主骨格とし、円二色性 (CD) スペクトルからその閉じ具合を推定できる。両親媒性ピナフチルを用い、気水界面における圧縮に伴うコンフォメーションの変化を CD スペクトルで観察した。その結果を、シミュレーション結果と比較すると、生体分子マシンを制御するのに匹敵する  $1 \text{ kcal mol}^{-1}$  程度のエネルギーで開閉を連続的に調整できることが分かった。

分子パドルとして、二つの錯体面がアルキル側鎖によってつながれ H 型の形状を示す白金二核錯体を用いた。アルキル鎖の長さによって、錯体面の回転のしやすさや、錯体面同士の向きが異なる。興味深いことに、特定の長さのアルキル鎖を有する H 型の白金二核錯体は、気水界面上で圧縮すると、それに伴い H 型の錯体が起き上がり、錯体面が水平となり  $90^\circ$  回転した。すなわち、圧縮により分子配向を制御できた。

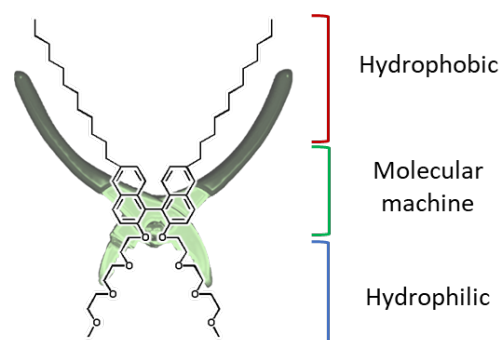
分子ローターとしては、分子回転が抑制されると蛍光強度が増加する分子を用いた。気水界面上で、分子ローターからなる単分子膜を圧縮しても蛍光は示さなかった。つまり、分子内回転は抑制されなかった。力学的刺激が分子ローターに十分伝わらなかったと考えられる。そこで、脂質との混合膜を形成すると分子内回転が抑制された。特に、脂質膜の固さ

の指標である弾性率により、分子内回転の抑制のされ方が異なった。つまり、分子ローターの回転を抑制するには脂質との相互作用を考慮しなければならない。

3 つの異なるタイプの分子マシンにおいて、それらの駆動位置に着目すると、分子ペンチは水相に、分子パドルは水相と気相に、分子ローターは気相に位置している。この中で、気相に位置する分子ローターは、単体で分子挙動を制御できなかった。つまり、分子マシンの駆動方式やその位置によって、気水界面における力学応答が異なることが明らかとなった。単純な動きをする人工分子マシンの挙動を明らかにし、それを積み重ねることで、生体分子マシンのように協奏的かつ連鎖的に機能する人工分子マシンを構築できるようになると期待される。

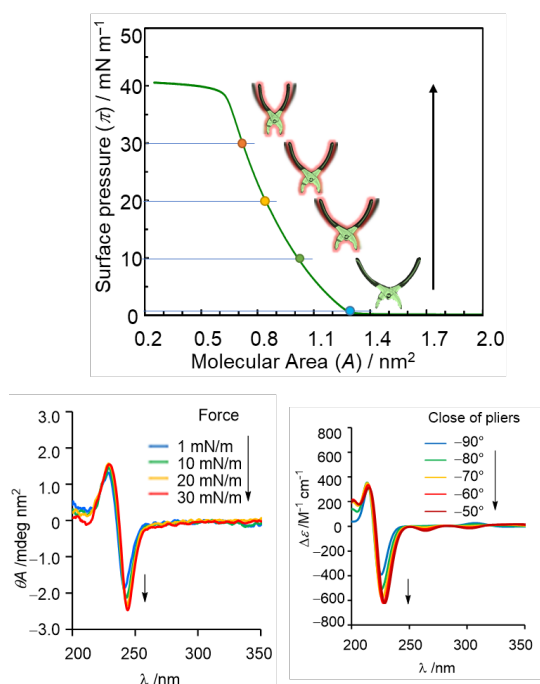
## 2. 分子ペンチ

気水界面上における分子マシンの挙動を調べるには、連続的にコンフォメーションが変化し、その過程を測定できる分子が望ましい。軸不正を有するピナフチル分子は、二つのナフタレン環のなす二面角がペンチのように連続的に変化する[27]。二面角に応じて円二色性が変化し、さらに単分子膜であっても測定できるほどに強度がある。つまり、CD スペクトルから単分子膜のコンフォメーションを推定できる。そこで、疎水部としてドデシル側鎖、親水部としてトリエチレングリコールを有する両親媒性ピナフチルを分子ペンチとして合成した(Figure 2) [21]。



**Figure 2.** Structure of amphiphilic binaphthyl as molecular pliers.

両親媒性ビナフチルを気水界面に展開し表面圧-分子専有面積 ( $\pi$ - $A$ ) 曲線を測定すると、40 mN m<sup>-1</sup> 付近で崩壊する良好な単分子膜を確認できた(Figure 3)。次に、所定の表面圧において単分子膜を石英基板に LB 法で転写し、CD スペクトルを測定した。その結果、表面圧が上昇するにつれ 240 nm 付近のピーク強度の絶対値が増加した(Figure 3)。また、圧縮と拡張を繰り返すと、ピーク強度の増減が観察された。ビナフチル分子の DFT 計算より、二面角が狭まるにつれピーク強度の絶対値が増すことを確認した(Figure 3)。つまり、圧縮と拡張によりビナフチル分子が閉じたり開いたりしていると考えられる。



**Figure 3.** Surface pressure-molecular area ( $\pi$ - $A$ ) isomer of the molecular pliers. Circular dichroism (CD) spectra of the molecular pliers transferred at different surface pressures multiplied by molecular area and TD DFT based CD spectral simulations of a model binaphthyl structure.

次に、系に与えたエネルギーと開閉の度合いのとの相関を、 $\pi$ - $A$  曲線と DFT および MD 計算より推定した。 $\pi$ - $A$  曲線の積分値から分子に与えたエネルギーを算出でき、表面圧が

30 mN m<sup>-1</sup> の際には 1 kcal mol<sup>-1</sup> に相当するエネルギーが単分子膜に加えられたと求めた。疎水基と親水基を除いたビナフチル部位のみからなるモデル分子を用いて、CD スペクトルの強度と二面角の関係性、および二面角を変化させるために必要なエネルギーを DFT により計算した。その結果、ビナフチル分子の二面角は圧縮により 90 度から 80 度まで閉じ、またそれに必要なエネルギーも 1 kcal mol<sup>-1</sup> 程度と実験結果とよく一致した。さらに、MD 計算より分子専有面積と二面角の関係を推定した。表面圧が検知されない面積においては二面角が 90 度程度開いており、表面圧が 30 mN m<sup>-1</sup> に相当する 0.6 nm<sup>2</sup> では 80 度まで閉じ、これも実験結果および DFT 計算の結果とよく一致した。

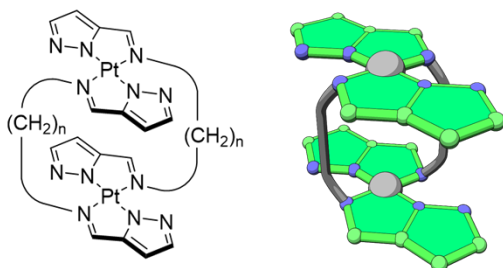
以上より、分子ペンチである両親媒性ビナフチルの開閉を気水界面上で、その単分子膜を圧縮・拡張することで制御できた。開閉に必要なエネルギーは 1 kcal mol<sup>-1</sup> 程度と非常に小さく、二面角は圧縮により 90 度から 80 度まで連続的に変化することが明らかになった。さらに、その開閉は圧縮と拡張により繰り返し制御できた。

### 3. 分子パドル

分子ペンチの結果が示すように、両親媒性分子を気水界面に展開すると、親水基が水相、疎水基が気相を向く様に配列する。つまり、異方性が生じ、これにより分子配向を制御できる。そこで、分子配向を力学的に制御するため、2つの平面をリンカーで結んだことで面不斉が生じる H 型二核錯体を分子パドルに見立て気水界面上での制御を試みた[23]。

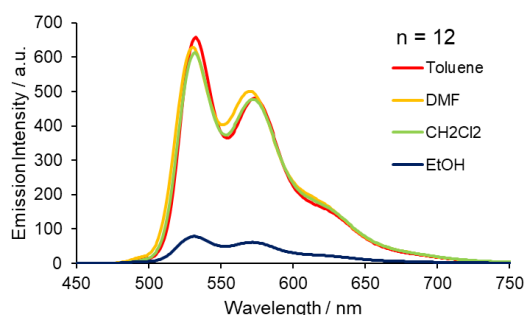
H 型二核錯体は 2 つの錯体面をつなぐリンカーを軸としてフラッピングや回転運動をしている[28-30]。等方的な場である溶液中では、リンカーが長いと互いに自由に運動できるが、短くなると運動が制限され異性化の速度も遅くなり、面不斉体を分離できる[31]。異方的な場である気水界面上では、リンカーが長い場合であっても、2 つの平面の内どちらか片方の動きが制限されるなど、等方的な溶媒とは異なる挙動を示すと考えられる。分子パドルとし

て、平面四配位構造をとる白金(II)錯体を用いた。白金(II)錯体はリン光を示し、またそのピラゾール環を配位子とする場合、水素結合の形成により消光する[32]。つまり、分子の状態や運動を検知するのに適した錯体である。



**Figure 4.** Schematic illustration and structure of the double-paddled binuclear Pt(II) complexes.

種々の長さのアルキル鎖、炭素数  $n = 7-12$  をリンカーとし、ピラゾール環を錯体面とする H 型白金二核錯体を合成した(Figure 4)。NMR において、 $n = 7$  ではジアステレオマーである *syn* 体と *anti* 体が個々に確認できるほど異性化の進行が遅いが、 $n$  が 8 以上では異性化の進行が速く、パドルである錯体面が自由に回転していることが確認された。

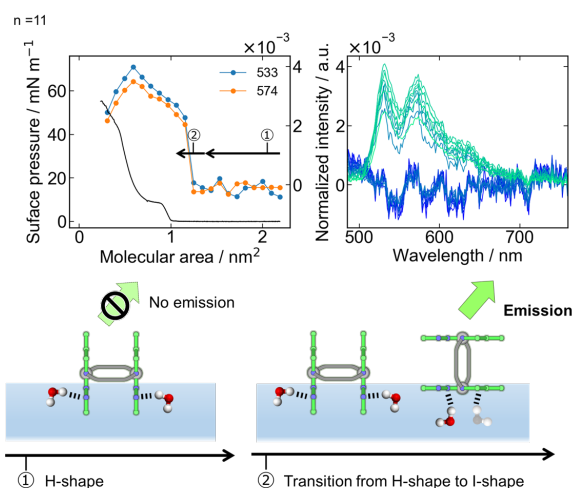


**Figure 5.** Emission spectra of the binuclear Pt(II) complex ( $n = 12$ ) in several solvents.

H 型白金二核錯体は、非プロトン性溶媒中で 530、570 nm 付近に強いリン光を示したが、エタノール中では強度が減少した(Figure 5)。DFT 計算からも、ピラゾール環の窒素原子と水素結合を形成すると消光することが確認されている。ちなみに、 $n = 9$  は溶解度が異常に低く、他と比較して量子収率も半分程度であ

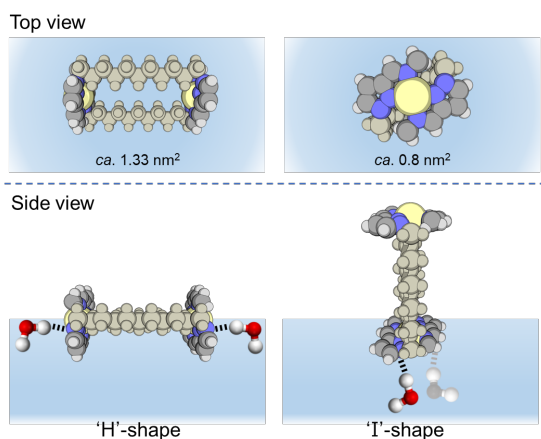
った。合成収率も低いため、凝集しやすいと推測される。

次に、この H 型白金二核錯体を気水界面に展開し、圧縮しながらリン光スペクトルを同時に測定した。励起光源と検出器に接続した光ファイバーを気水界面に近づけ、発光スペクトルをその場観察した。 $\pi$ -A 曲線には分子面積に応じた 530、575 nm におけるリン光強度をプロットした(Figure 6)。蛍光強度は測定時の分子専有面積により規格化されている。 $\pi$ -A 曲線とリン光スペクトルはリンカーの長さにより異なる様相を示した。 $n = 7$  では表面圧によらずリン光を示さず、 $n = 10$  では常にリン光を示した。溶解度の低い  $n = 9$  においても圧縮によらずリン光を示したが、分子専有面積が小さいため、気水界面上においても凝集し単分子膜を形成していないと考えられる。



**Figure 6.** Emission intensity with area per molecule (circles/lines; blue: 533 nm, orange: 574 nm) observed from monolayers of the binuclear Pt(II) complex ( $n = 11$ ).  $\pi$ -A isotherm is also shown as black lines. Emission spectra observed from the monolayers of the complex at different molecular areas excited at 400 nm. Molecular area reduces passing from the blue line to the green line. Schematic illustration of changes in conformation and emission intensity of the complex at the air–water interface during mechanical compression.

$n = 8, 11, 12$  はどれも特徴的な階段状の  $\pi$ -A 曲線を示し、表面圧が上昇する直前から圧縮に伴いリン光強度が増大した (Figure 6)。また、表面圧が立ち上がり始める分子専有面積は  $n = 8, 11, 12$  の順に  $1.24, 1.33, 1.36 \text{ nm}^2$  と増加した。X線解析結果と比較すると、アルキル鎖の長さに相当する分だけ増加している。このリン光が増大し始める  $1.3 \text{ nm}^2$  付近は二つの錯体面が気水界面に対して垂直に立った H 状の面積に相当する。一方、表面圧がプラトーになる  $0.8 \text{ nm}^2$  あたりは錯体面の面積に相当するため、その際に錯体面が気水界面に対して平行に再配向していると推測される (Figure 7)。先の、水素結合の形成により消光する結果と合わせると、次のようなメカニズムが考えられる (Figure 6)。



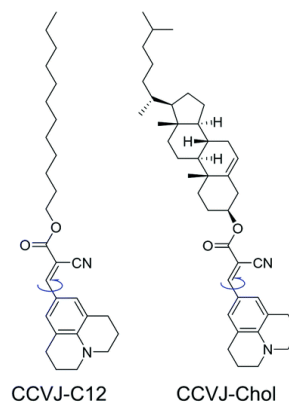
**Figure 7.** Orientation structures and molecular areas of the binuclear Pt(II) complex ( $n = 11$ ) at the air-water interface.

気水界面に展開された直後は、二つの錯体面が気水界面に対して垂直に位置し、共に水に触れるような H 型をなしている。圧縮に伴い、分子がリンカーを軸として回転しつつ、錯体面の片方が水面に接し、もう片方が気相へと上がってくる I 型となる。H 型は発光部位である錯体面が共に水相にあり、水分子と水素結合を形成するため消光する。一方、I 型では片方の錯体面は水に接するため消光しているが、一方は気相にあるためリン光を示す。つまり、潜水艦のように沈み消光していた分子パドルが水面に浮かび上がるとリン光を発する新

たな機構であるサブマリン・エミッションを体現した。

$n = 7$  ではリンカーが短く回転が抑制されるため圧縮しても H 型を保持し続ける。一方で、 $n = 10$  は二つの錯体面の方向が揃っておらず、立体反発のため水分子と水素結合を形成できず、H 型のまま気相に浮いているため、リン光を示す。圧縮に伴い錯体面が揃った一部の分子は水素結合を形成し消光するため、リン光強度が減少する。

分子パドルである H 型白金二核錯体は、リンカーの長さにより、二つの錯体面同士の回転のしやすさや、錯体面の向く方向が異なった。その結果、気水界面上で圧縮した際に、リンカーの長さに応じて異なる分子配向挙動を示した。駆動部位のわずかな構造の違いが、気水界面における分子配向挙動に影響することが分かった。



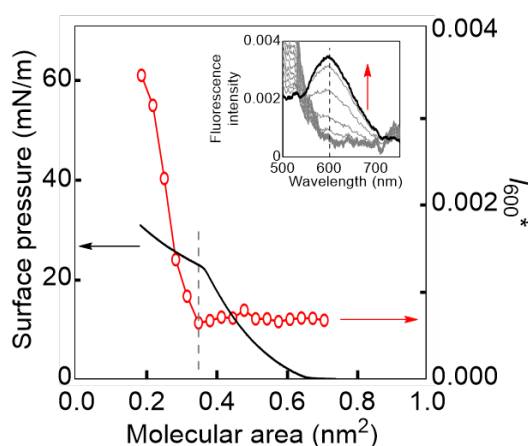
**Figure 8.** Chemical structures of CCVJ-C12 and CCVJ-Chol.

#### 4. 分子ローター

上記で分子ペンチと分子パドルの系を紹介した。それぞれの分子マシンの駆動部位に着目すると、分子ペンチは水相に、分子パドルは気相と水相に位置している。そこで、残る気相での分子運動挙動を観察するため、励起状態において側鎖の回転により誘起される分子内電荷移動である twisted intramolecular charge transfer (TICT) を示す分子に着目した [33]。TICT を示す julolidine [34, 35] や boron-dipyrromethene (BODIPY) [36, 37] 誘導体は、分子内回転が抑制されると蛍光を示す

が、回転している間は分子内電荷移動により消光する。共に、溶液の粘度が高いほど蛍光強度が増加する。

julolidine に側鎖としてアルキル鎖であるドデシル基およびコレステロール基を導入した分子ローターCCVJ-C12とCCVJ-Cholを合成した(Figure 8) [27]。コレステロールはアルキル鎖よりも分子専有面積が大きく、分子同士が凝集しやすいため、より回転が抑制されやすいと期待した。両者は 500 nm 付近に蛍光を示し、その強度は溶液の粘性が大きくなるにつれ増加した。一方、固体では蛍光が 600 nm へと長波長シフトした。これは、固体中では julolidine 同士によるエキシマー発光を示すためである。



**Figure 9.** Emission intensity with area per molecule (circles/lines; 600 nm) observed from monolayers of CCVJ-C12.  $\pi$ -A isotherm is also shown as black lines. Emission spectra observed from the monolayers of the complex at different molecular areas excited at 450 nm. Molecular area reduces passing along red arrow.

次に両分子ローターを気水界面に展開し、圧縮しながら蛍光観察を行った(Figure 9)。共に、単分子膜を形成したが、崩壊圧未満では蛍光を示さなかった。崩壊後にはエキシマーに由来する 600 nm 付近の蛍光が観察された。つまり、単分子膜の崩壊後はバルクの固体と同様の凝集状態を形成したと考えられる。

CCVJ-C12、CCVJ-Chol が崩壊圧未満で蛍

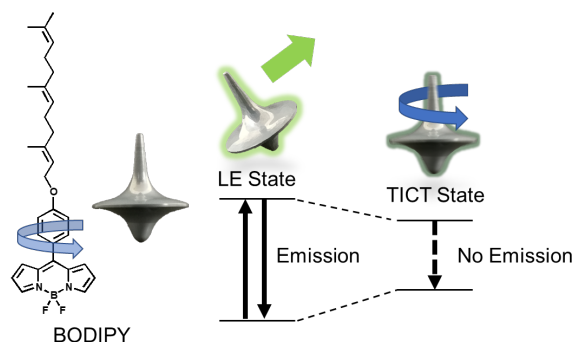
光を示さないのは、分子内回転が抑制されないからと考えられるが、強度が弱く検出できていない可能性もある。そこで、気水界面上と同様の手法で、CCVJ-C12 や CCVJ-Chol をエチレングリコール上に展開した場合や、そのキャスト膜および LB 膜の蛍光を測定した。それぞれの条件において、崩壊圧未満の分子専有面積である  $0.6 \text{ nm}^2$  となるように調製した。エチレングリコール上では 500 nm 付近に蛍光が観察され、分子内回転の抑制が確認された。つまり、 $0.6 \text{ nm}^2$  程度の分子専有面積において分子内回転が抑制されれば蛍光を検出できる。また、キャスト膜および LB 膜ではエキシマーに由来する 600 nm 付近に蛍光を示した。つまり、julolidine の分子内回転は気水界面上では抑制されていないことが示された。

## 5. 脂質中における分子ローター

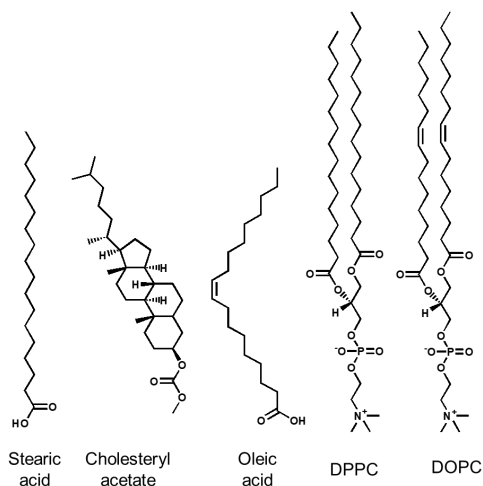
分子内回転が抑制されない理由として、ローターの土台である julolidine 部位の分子専有面積の方がアルキル鎖やコレステロールよりも大きいため、ローター分子が近づいても側鎖が相互作用できず、圧縮しても分子内回転が抑制されないと推測される。言い換えれば、ローター分子に力を伝達できていない。そこで、分子ローターに力を伝搬させるため、脂質膜中で分子内回転を抑制することを試みた。ただし、julolidine は蛍光強度が弱いため、より蛍光強度の高い BODIPY にファルネソール側鎖を導入し、分子ローターとした(Figure 10) [28]。BODIPY は 520 nm 付近に蛍光を示し、CCVJ-C12、CCVJ-Chol 同様に粘性が大きくなるにつれ、その強度が増加した。

先ず BODIPY 単体を気水界面に展開し、圧縮しながら蛍光スペクトル測定を行った。 $\pi$ -A 曲線において、表面圧が立ち上がり始める分子専有面積が、化学構造より推測される専有面積である  $0.55 \text{ nm}^2$  よりもやや小さいため、凝集体を形成していると考えられる。蛍光スペクトルもそれに対応するように、圧縮に伴い 520 nm の蛍光が減少し、代わりに 615、720 nm 付近の強度が増していった。615 nm はエキシマー発光に由来し、720 nm は凝集体によるものである。BODIPY は気水界面で凝集す

るものの、520 nm 付近の蛍光も見られることから、エキシマーや凝集体を形成しない限り、分子内回転は抑制されていないと考えられる。これは、julolidine 分子同様に土台である BODIPY の分子専有面積が側鎖よりも大きいためである。



**Figure 10.** Chemical structure and energy diagram of the molecular rotor, BODIPY. In its locally excited (LE) state, BODIPY does not rotate and exhibits fluorescence emission. In its twisted intramolecular charge transfer (TICT) state, BODIPY undergoes intramolecular rotation, and no fluorescence emission occurs.



**Figure 11.** Chemical structures of the lipids.

次に、種々の脂質中で BODIPY の分子内回転が抑制されるかを確認した。混合比は BODIPY/脂質 = 1/10 となるように調製した。脂質としては、凝集力の高い酢酸コレステリル、直鎖アルキルであるステアリン酸、不飽和アルキルのオレイン酸、またリン脂質として DPPC と DOPC を用いた(Figure 11)。

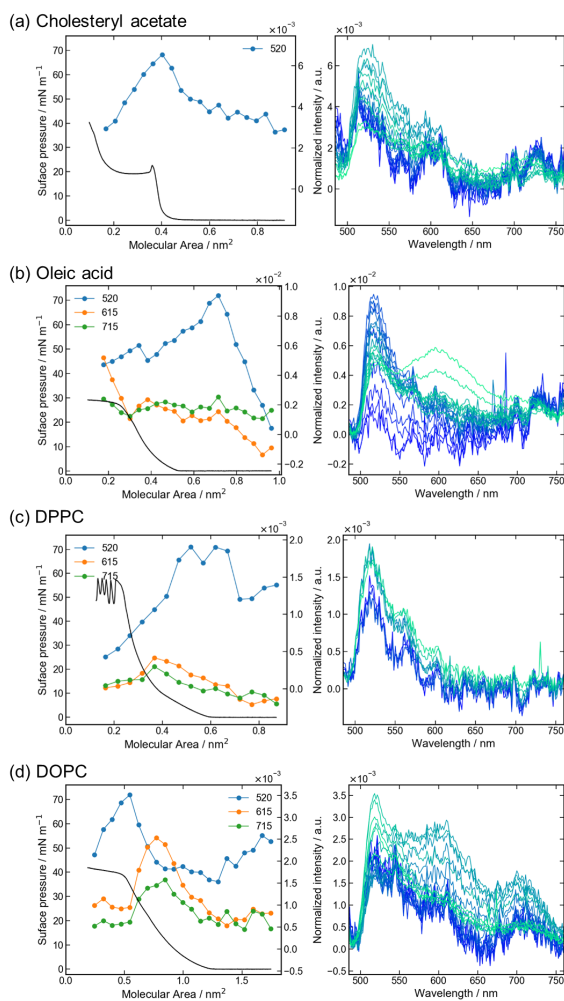
$\pi$ -A 曲線より、混合膜の力学的特性を評価した。脂質中における BODIPY の限界断面積 ( $A_{Lim}$ ) を、分子専有面積  $0.55 \text{ nm}^2$  と比較した (Table 1)。直鎖アルキルであるステアリン酸では限界断面積が分子専有面積よりも小さく、酢酸コレステリルではほぼ同程度、その他の脂質では大きく上昇した。また、膜の力学的特性も評価した。 $\pi$ -A 曲線を微分すると、単分子膜の固さに相当する弾性率 ( $Cs^{-1} = A \times d\pi/dA$ ) が求まる。BODIPY の添加前後の弾性率を比較すると、直鎖アルキルとリン脂質では BODIPY の添加により低下したが、その他の脂質では変化が見られなかった (Table 1)。ただし、DPPC は相変化前の弾性率に変化はなく、相変化後は低下した。DOPC においては BODIPY の添加により、新たな相の発現が確認された。限界断面積と弾性率が低下したステアリン酸は BODIPY との相溶性がよいと考えられる。つまり、オレイン酸との相溶性は悪い。リン脂質は共に相変化後に弾性率が低下することから、圧縮に伴い BODIPY との相溶性がよくなると推測される。

**Table 1.** Physical properties of monolayers, limiting molecular area of BODIPY for lipid ( $A_{Lim}$ ), and compression modulus of pristine lipids ( $Cs^{-1}_L$ ) and lipid mixed monolayers with BODIPY ( $Cs^{-1}_{mix}$ ).

lipid	$A_{Lim}^*$ /nm <sup>2</sup>	$Cs^{-1}_L$ /mN m <sup>-1</sup>	$Cs^{-1}_{mix}$ / mN m <sup>-1</sup>
Cholesteryl acetate	0.5	250	50, 250
Stearic acid	0.3	100	50
Oleic acid	0.9	70	60
DPPC	1.1	25, 160	30, 80
DOPC	2.7	100	55, 55

\* $A_{Lim} = A_{total} - cA_{lipid}$ ,  $A_{total}$ : total area of mixed monolayer,  $A_{lipid}$ : molecular area of lipid,  $c = 10$ : molar ratio between lipid and BODIPY.





**Figure 12.** Variation of fluorescence intensity with area per molecule (circles connected lines) observed from mixed monolayers of BODIPY and lipids (a) cholesteryl acetate, (b) oleic acid, (c) DPPC and (d) DOPC.  $\pi$ -A isotherms are also shown as black lines. BODIPY/each matrix at molar ratios of 1/10. Fluorescence spectra observed from the monolayer of BODIPY at different molecular areas excited at 400 nm. Molecular area becomes smaller passing from the blue line to the green line.

蛍光の挙動は、BODIPY と脂質膜との相溶性などに依存した (Figure 12)。蛍光強度は、測定地点の濃度に相当する分子専有面積により規格化した。ステアリン酸中では、蛍光が確認されなかった。一方、酢酸コレステリル中では表面圧が立ち上がり始めるあたりから圧縮に伴い 520 nm 付近の蛍光強度が上昇した。

つまり、BODIPY と相溶性のよいアルキル側鎖の脂質では分子内回転が抑制されず、固い脂質である酢酸コレステリルでは抑制された。ステアリン酸では脂質と BODIPY の側鎖が相互作用できないため、julolidine の系と同様に圧縮しても分子内回転が抑制されないのだと考えられる。

一方、不飽和のオレイン酸では、表面圧がまだ上昇していない分子専有面積から 520 nm 付近の蛍光が上昇し、0.7 nm<sup>2</sup> 未満で圧縮すると 520 nm の蛍光は減少し、入れ替わるようにエキシマー発光由来の 615 nm における蛍光が上昇しはじめた。つまり、不飽和アルキル側鎖の脂質中では、単分子膜を形成する以前に BODIPY の分子内回転が抑制され、圧縮により分子専有面積が小さくなると、相溶性の悪さから会合体を形成すると推測される。

リン脂質では、圧縮により分子の自由度が増す傾向が見られた。DPPC においては、表面圧が立ち上がり始めると分子内回転の抑制に由来する 520 nm の蛍光が上昇し、その後に相変化すると分子同士が会合することもなく、全般的に蛍光強度が減少した。DPPC の混合膜は、相変化前は力学挙動がオレイン酸に近いいため分子内回転が抑制されるが、相変化後はステアリン酸に近くなり分子内回転が抑制されないのだと考えられる。

DOPC では、先ず 615、720 nm の蛍光が上昇しはじめ、相変化後にそれらの蛍光が減少しつつ 520 nm 付近が上昇した。つまり、圧縮の初期段階で BODIPY はエキシマーや凝集体を形成したが、相変化後に単一分子として脂質内に分散しつつ分子内回転が抑制されたと考えられる。

DPPC と DOPC の混合膜は、圧縮に伴い相変化を示す。共に相変化前は BODIPY が強く固定化されるが、その後にそれぞれの側鎖の影響が強く表れた。すなわち、DPPC は飽和アルキル鎖を有するため分子内回転が抑制されず、DOPC は不飽和アルキル鎖の影響により抑制された。

脂質膜中における分子ローターは、互いの相性によって回転挙動が変化することが分かった。同様の結果は、キシロースに蛍光部位としてピレンを導入した分子マシン[20]や、ビナフチル分子を二つ有するデュレン型の分子マシン[26]においても見られた。前者は相溶性がよく固い脂質中で、後者は相溶性がよく柔らかい脂質中において、それらの動きを力学的に制御できた。つまり、脂質との相互作用の度合いによって分子マシンの挙動が異なることが分かった。

## 6. まとめ

分子ペンチ[21]、分子パドル[23]、分子ローター[24, 25]と単純な動作をする分子マシンを気水界面上に展開し、力学的に制御する事例を紹介した。分子ペンチである両親媒性ビナフチルにおいて、生体分子マシンを駆動させるのと同程度に小さなエネルギーで分子マシンを連続的に制御できることが分かった。駆動部位が気水界面にまたがる分子パドルは、力学的刺激により、水相に沈み消光した錯体表面が浮き上がると発光を示すサブマリン・エミッションを示した。駆動部位が気相に存在する分子ローターには力を伝搬できず制御できなかった。分子ローターにおいては脂質を介すれば、駆動部位が気相にあっても力学的刺激により分子内回転を抑制できた。

まとめとして、本稿では詳しく紹介できなかった分子マシンの例を含め、気水界面上における動作を考察していく(Table 2, 3)。

序論で紹介したシクロファン系の系は[16]、分子ペンチである両親媒性ビナフチル[21]と同様に駆動部位が水相に位置し、作用部はそれぞれステロイドとナフタレンと固い分子である。そのため、分子に力が伝搬しやすく圧縮と拡張により、分子の開閉を繰り返し制御できる(Table 2)。サイクリックアミン誘導体における分子認識も同様で、駆動部位は親水性のサイクリックアミン、気相部は固いコレステロールと、力が伝搬しやすい(Table 2) [17, 18]。また、シクロファン、サイクリックアミンからなる分子マシンの制御に必要なエネルギーはビナフチル分子と同定の数 kcal mol<sup>-1</sup>だと推察される。

**Table 2.** Motion and controllability of molecular machines at the air-water interface.

Molecular machine	Motion	Controllability
Steroid armed cyclophane [16]	Catch and release	Continuous and cyclic
Cholesterol armed cyclic amine [17, 18]	Molecular recognition	Continuous
Molecular pliers [21]	Open-closed	Continuous and cyclic
Molecular paddles [23]	Submarine emission	Orientation change
Molecular rotor [24,25]	Intra-molecular rotation	No control

白金二核錯体による分子パドルは[23]、駆動部位であるピラゾール環は固い分子で、それらが気水界面にまたがっている。リンカーであるアルキル鎖の長さやピラゾール環の配置によって気水界面での挙動は異なるが、圧縮により二つのピラゾール環が水相に沈んだ状態から、片方が水面に、もう片方が気相へと垂直から水平へと配向が変化し、サブマリン・エミッションを示す(Table 3)。キシロースにピレンを導入した分子マシンも[20]、駆動部位が気水界面にまたがっているが、駆動部位であるキシロースが柔らかすぎるため、相溶性がよく固い脂質と混合しないと力学的に作用せずピレンがエキシマーを形成できない。

分子ローターは、駆動部位である側鎖が自由度の高い気相にあり、また土台に比べて分子専有面積が小さいため、側鎖同士が相互作用できず、圧縮しても分子内回転が抑制されない[24]。脂質中においては、分子内回転が脂質の力学特性や相溶性に依存した(Table 3) [25]。分子ローターと相溶性のよい飽和アルキル側鎖を有する脂質中では、分子ローター単体の場合と同様に分子内回転は

抑制されなかった。一方で、相溶性の悪い不飽和アルキル側鎖の場合は、分子内回転は抑制されたが、圧縮に伴い会合体を形成していった。相溶性はほどほどで、力学的に固いコレステロールでは、分子内回転が抑制され、会合体は形成しなかった。

**Table 3.** Motion of molecular machines in lipid matrices at the air-water interface.

Molecular machine	Motion	Controllable lipid
Molecular rotor [25]	Intramolecular rotation	Rigid and bad solubility
Pyrene armed xylose [20]	Excimer formation	Rigid and good solubility
Bisbinaphthyl-durene [26]	Open-closed	Soft and good solubility

キシロースにピレンを導入した分子マシンは相溶性がよく固い脂質中では力学応答を示した(Table 3) [20]。ビナフチル分子を二つにつなげたデュレン型の分子マシンでは、分子ローターとは異なり柔らかい脂質ほど相溶性がよく、その分子コンフォメーションが変化し開閉を制御できたが、相溶性が悪く固い脂質では変化しなかった(Table 3) [26]。デュレン型の分子マシンの凝集力が強いため、程よく分散する相溶性のよい脂質中においては、分子が動きやすくなり分子コンフォメーションが変化したと考えられる。また、この系においてもコンフォメーション変化に必要なエネルギーは数 kcal mol<sup>-1</sup> であり、気水界面は生体分子マシンと同程度のエネルギーで人工分子マシンを制御できる場であることが示された。

以上のように、分子マシンの動きは、分子同士の相互作用と、その周囲の環境に依存する。生体内では様々な分子が協奏的かつ階層的に働き機能を発現しているが、人工分子マシンでそれを実現するには、様々な分子のマシンの挙動を、種々の環境で明らかにしていく必要があるだろう。

## 7. 謝辞

本稿は、物質・材料研究機構の MANA 主任研究者の有賀克彦教授(東京大学)をはじめ同機構の中西和嘉博士、大阪大学の直田健教授、川守田創一郎助教、およびその学生の足立淳弥、東京理科大の学生である石井政輝、東京工業大学の石川大輔助教など多くの方々の協力得て行った実験、解析結果により執筆しました。名前を挙げていない方々も含め、ご助力に感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) J.-P. Sauvage, P. Gaspard, *From Non-Covalent Assemblies to Molecular Machines*; Wiley-VCH, **2010**.
- 2) R. D. Astumian, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 840–845.
- 3) R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, *440*, 163.
- 4) M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921–2948.
- 5) M. Mickler, E. Schleiff, T. Hugel, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1503–1509.
- 6) K. Ariga, T. Mori, J. P. Hill, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 158–176.
- 7) A. del Rio, R. Perez-Jimenez, R. Liu, P. Roca-Cusachs, J. M. Fernandez, M. P. Sheetz, *Science* **2009**, *323*, 638–641.
- 8) K. Kitamura, M. Tokunaga, A. Hikikoshi Iwane, T. Yanagida, *Nature* **1999**, *397*, 129–134.
- 9) U. G. E. Perera, F. Ample, H. Kersell, Y. Zhang, G. Vives, J. Echeverria, M. Grisolia, G. Rapenne, C. Joachim, S. W. Hla, *Nat. Nanotechnol* **2013**, *8*, 46–51.
- 10) W. H. Soe, Y. Shirai, C. Durand, Y. Yonamine, K. Minami, X. Bouju, M. Kolmer, K. Ariga, C. Joachim, W. Nakanishi, *ACS Nano* **2017**, *11*, 10357–10365.
- 11) B. K. Juluri, A. S. Kumar, Y. Liu, T. Ye, Y.

- W. Yang, A. H. Flood, L. Fang, J. F. Stoddart, P. S. Weiss, T. J. Huang, *ACS Nano* **2009**, *3*, 291–300.
- 12) V. García-López, F. Chen, L. G. Nilewski, G. Duret, A. Aliyan, A. B. Kolomeisky, J. T. Robinson, G. Wang, R. Pal, J. M. Tour, *Nature* **2017**, *548*, 567–572.
- 13) J. Kim, T. M. Swager, *Nature* **2001**, *411*, 1030–1034.
- 14) Y. Tabe, H. Yokoyama, *Nat. Mater.* **2003**, *2*, 806–809.
- 15) K. Ariga, K. Y. Yamauchi, T. Mori, J. P. Hill, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 6477–6512.
- 16) K. Ariga, T. Nakanishi, Y. Terasaka, H. Tsuji, D. Sakai, J. I. Kikuchi, *Langmuir* **2005**, *21*, 976–981.
- 17) T. Michinobu, S. Shinoda, T. Nakanishi, J. P. Hill, K. Fujii, T. N. Player, H. Tsukube, K. Ariga, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14478–14479.
- 18) T. Mori, K. Okamoto, H. Endo, J. P. Hill, S. Shinoda, M. Matsukura, H. Tsukube, Y. Suzuki, Y. Kanekiyo, K. Ariga, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12868–12870.
- 19) K. Sakakibara, L. A. Joyce, T. Mori, T. Fujisawa, S. Shabbir, J. P. Hill, E. V. Anslyn, K. Ariga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9643–9646.
- 20) K. Sakakibara, T. Fujisawa, J. P. Hill, K. Ariga, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 10286–10294.
- 21) D. Ishikawa, T. Mori, Y. Yonamine, W. Nakanishi, D. L. Cheung, J. P. Hill, K. Ariga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8988–8991.
- 22) T. Mori, D. Ishikawa, Y. Yonamine, Y. Fujii, J. P. Hill, I. Ichinose, K. Ariga, W. Nakanishi, *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 1470–1474.
- 23) J. Adachi, T. Mori, R. Inoue, M. Naito, N. H. T. Le, S. Kawamorita, J. P. Hill, T. Naota, K. Ariga, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 406–414.
- 24) T. Mori, H. Komatsu, N. Sakamoto, K. Suzuki, J. P. Hill, M. Matsumoto, H. Sakai, K. Ariga, W. Nakanishi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 3073–3078.
- 25) T. Mori, H. Chin, K. Kawashima, H. T. Ngo, N.-J. Cho, W. Nakanishi, J. P. Hill, K. Ariga, *ACS Nano* **2019**, *13*, 2410–2419.
- 26) M. Ishii, T. Mori, W. Nakanishi, J. P. Hill, H. Sakai, K. Ariga, *ACS Nano* **2020**, *14*, 13294–13303.
- 27) P. Kočovský, S. Vyskočil, M. Smrčina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213–3245.
- 28) T. Naota, H. Koori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9324–9325.
- 29) N. Komiya, M. Okada, K. Fukumoto, D. Jomori, T. Naota, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6493–6496.
- 30) N. H.-T. Le, R. Inoue, S. Kawamorita, N. Komiya, T. Naota, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 9076–9084.
- 31) M. Ikeshita, T. Naota, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 4689–4695.
- 32) R. Inoue, M. Naito, M. Ehara, T. Naota, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3650–3661.
- 33) B. Valeur, B. Molecular Fluorescence: Principles and Applications, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2001**.
- 34) M. A. Haidekker, T. T. Ling, M. Anglo, H. Y. Stevens, J. A. Frangos, E. A. Theodorakis, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 123–131.
- 35) M. E. Nipper, S. Majd, M. Mayer, J. C.-M. Lee, E. A. Theodorakis, M. A. Haidekker, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2008**, *1778*, 1148–1153.
- 36) A. Loudet, B. Kevin, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.
- 37) J. Kurlach, P. Schwill, W. W. Webb, G. W. Feigensohn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 8461–8466.