

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：14603

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K21131

研究課題名(和文)生物応用に向けた常温・常圧・水中ではたらく合成分子モーターの設計と合成

研究課題名(英文) Design and synthesis of synthetic molecular motors that work at room temperature, normal pressure, and in water for biological applications

研究代表者

ラッペン ゲナエル (RAPENNE, Gwenael)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

研究者番号：60812576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：外部エネルギーを回転運動に変換するモーターを分子で模した分子モーターの生理条件下での応用を指向して、新たな分子モーターの設計・合成を行った。まず、生体膜に分子モーターを導入するために、膜中に貫入しアンカーとして働く長鎖アルキル鎖の導入を行った。さらに、膜中での分子モーターの動きを蛍光顕微鏡で可視化するために、蛍光色素であるロータミン誘導体による修飾を行った。合成した分子の蛍光顕微鏡観察において、単分子の分子モーターに相当する輝点が見られたことから、分子モーターの常温・常圧下での単分子観察に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実際の機械の構造や動きを分子で模倣した分子マシンは、省資源・省エネルギーの観点から究極のナノテクノロジーとなる可能性を有している。しかし依然として、分子スケールの動きをマクロスケールでの応用に繋げることは困難である。本研究では、生体膜との複合化および、その動きの可視化を指向した新たな分子モーターの設計・合成を行った。これらの新たな分子モーターは抗菌剤や抗がん剤と言った生理活性を有する分子マシンの開発につながる。

研究成果の概要(英文)：Interest of molecular motors are well known, but it is still challenging to use them in real applications. In this project, molecular design and chemical synthesis were combined to prepare functionalized molecular motors ready to be incorporated in membranes to investigate their mechanical interaction and ultimately study their antimicrobial or anticancer activities.

To explore the potential of our molecular motors in the expression of biological actions through their with mimic of cell membranes, the modification of our motor was necessary. First, it is needed that the anchoring part include some long alkyl chains which are know to incorporates in the lipidic membranes. Second, a fluorescent tag is required on the rotating subunit to allow the study of these motors anchored on the membranes by a fluorescence microscope. To reach this goal, we designed and synthesized an amphiphile motor functionalized with a Rhodamine fluorescent tag.

研究分野：Design and synthesis of molecular machines

キーワード：Molecular motors Ruthenium complexes Functionalization Water soluble Fluorescent tag Amphiphile Single Molecule Membrane integration

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

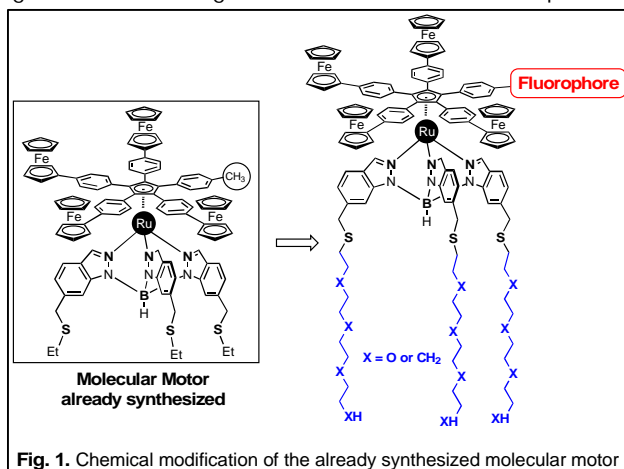
1. 研究開始当初の背景 Background at the beginning of the research

One of the main current challenges in nanosciences is the exploitation of molecular machines for real mechanical applications and many machines have been synthesized and characterized in the last decade but they lack applications for many reasons such as the interfacing with the macroscopic world or their compatibility with biomolecules (temperature of operation, solubility, etc). For instance molecular motors are now available with high expectation in biomedical applications. The molecular motor we developed a few years ago is able to rotate unidirectionally. Depending on which part of the rotor subunit is excited, we can absolutely control the directionality of the rotation, but the molecule was working on a metallic surface at low temperature. To move from the control of molecular motions to high impact applications, studies in physiological medium such as biomembranes, and operate at room temperature, are unavoidable. This drastic change of conditions is not simple. It constitutes a real scientific breakthrough for which this project proposes to contribute. In this challenging project, we proposed to synthesized a chemically-modified molecular motor to study its mechanical interactions with some artificial biomembranes.

2. 研究の目的 Purpose of the research

The goal of this project was to synthesized a modified molecular motor able to be deposited or integrated in biomembranes with a fluorescent tag to detect it and follow its rotation (Fig. 1). These chemical modifications will allow us to explore its use in the expression of biological actions through its interaction and resulting structural change of membranes. For example one

can expect the action of the rotation of the rotor fragment, on the membrane and on human cells, could potentially radically transform the idea of what is an active drug, with the emergence of a new class which could be named mechanically-active drugs. For instance, we can envision that opening the cell could induce cell apoptosis to kill cancer cells. Our molecular motor could then find application as target-specific anticancer drugs that work through mechanical action against membrane as well as resistance-free antimicrobials agent.



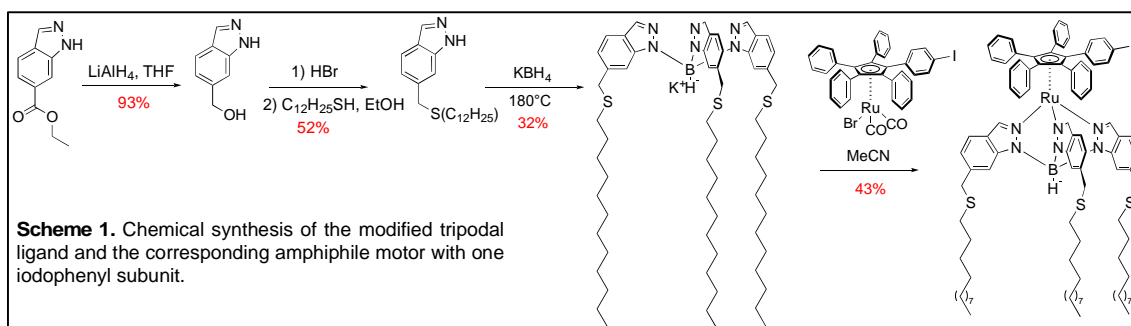
3. 研究の方法 Research method.

(1) Design of a chemically functionalized molecular motor

The design was derived from the already synthesized motor^[1] with two major differences illustrated on Fig. 1. First, it is needed that the anchoring part (tripodal ligand) includes long alkyl or polyoxyethylene chains (in blue) which are known to incorporate in the lipidic membranes. Second, a fluorescent tag (in red) is required on the rotating subunit to allow the study of these motors anchored on the membranes by a fluorescence microscope. To reach this goal, we selected the BODIPY and the Rhodamine as candidate fluorescent tags (in red) which are well known in our laboratory for single molecule fluorescence.

(2) Synthesis of the long chain functionalized tripodal ligand and its ruthenium complex

Based on our previous strategy,^[2] we synthesized a tripodal ligand with three C₁₂H₂₅ long

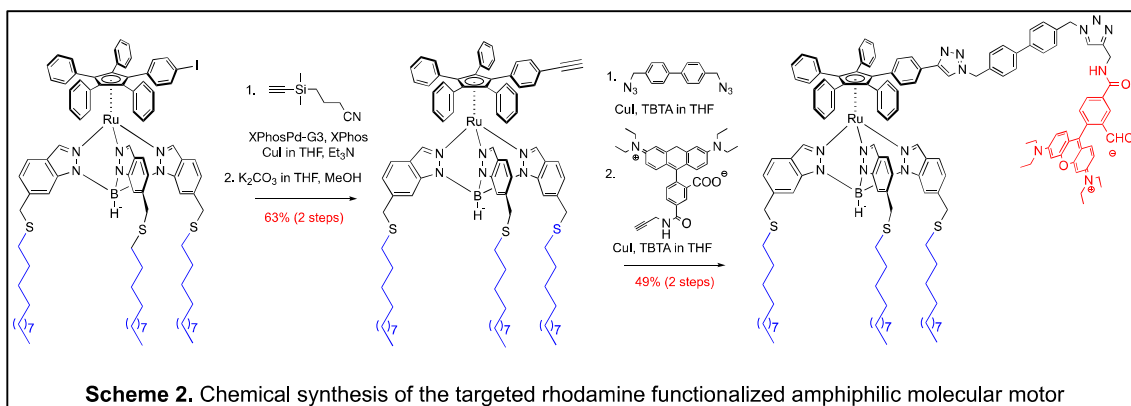


alkyl chains (Scheme 1).

The new tripodal ligand was not crystalline, but we successfully synthesized the corresponding ruthenium complex required for the next step in five steps with an overall yield of 7% at the gram scale. The rotative pentaphenylcyclopentadienyl subunit is disymmetric with an iodine center on one phenyl ring to covalently attach the fluorescent tag.

(3) Synthesis of the fluorescent tag and attachment to the ruthenium complex to give the targeted modified molecular motor

We started by synthesizing a derivative of BODIPY but it appeared that its chemistry was incompatible with the reaction conditions to covalently attach it to the ruthenium motor. The coupling conditions took time with many possibilities explored. After many attempts, we successfully find a synthetic pathway to connect the ruthenium complex to a rhodamine subunit, an efficient alternative fluorescence tag.



The direct connection was not possible but the use of a biphenyl spacer combined with two successive click reactions gave the expected final molecule in four steps with an overall yield of 31%.

It must be noted that the molecule has no ferrocene, contrary to the original molecular motor. This is due to our recent finding that ferrocene are not necessary to induce an unidirectional rotation, only a desymmetrized cyclopentadienyl rotative ligand is necessary.

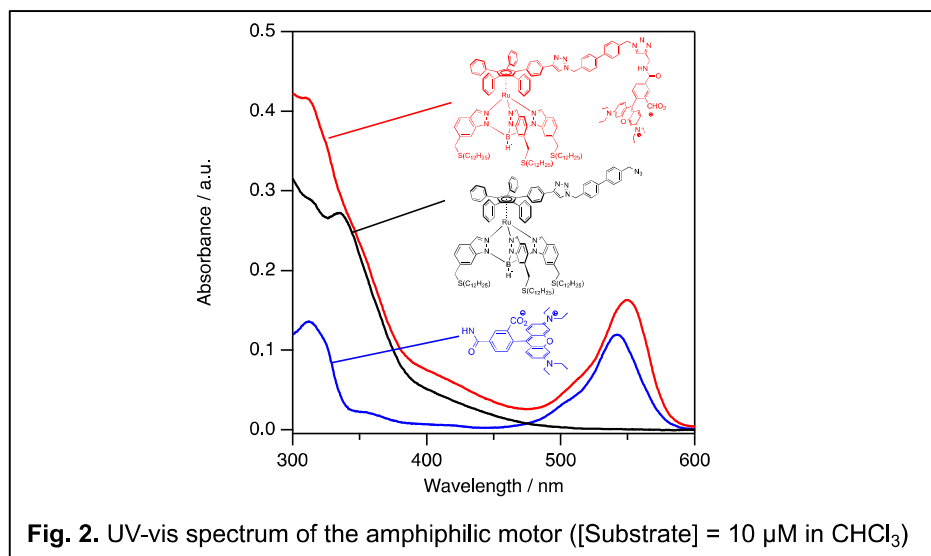
The new functionalized amphiphilic molecular motor with a rhodamine has been fully characterized by NMR, MS, absorption and spectroscopy.

4 . 研究成果 Research result

Photochemical properties of these model complexes have been measured which is important for their studies after incorporation in membranes.

(1) Absorbion spectroscopy of the new luminescent amphiphilic motor

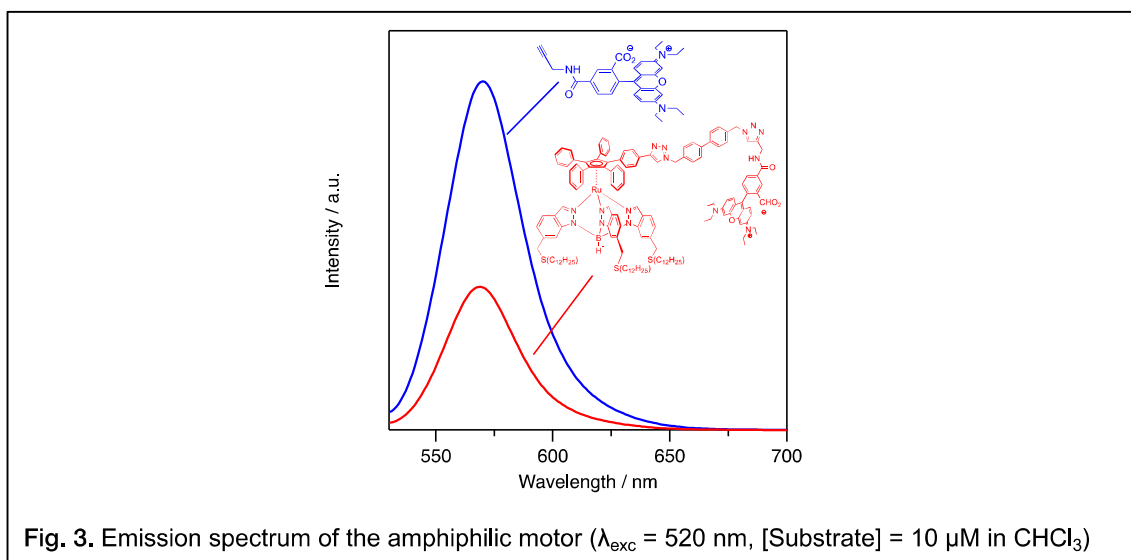
As shown on the figure 2, the spectrum of the motor with a fluorescence tag correspond to the addition of the two spectra of the separated subunits: the ruthenium amphiphilic motor and the rhodamine fragment. This illustrates the absence of electronic effect.



(2) Emission spectroscopy of the new luminescent amphiphilic motor

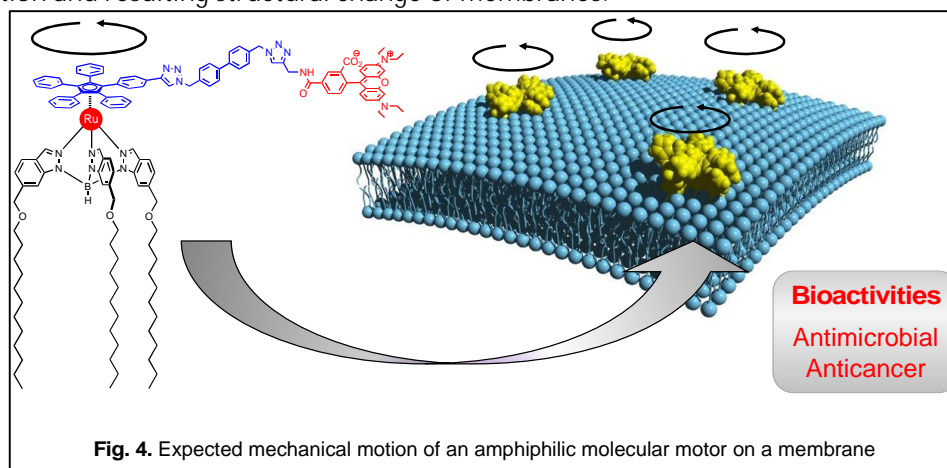
Despite an expected quenching of the luminescence of rhodamine via a partial energy transfer from the rhodamine to the ruthenium complex, like it was shown in several model compounds also synthesized and studied during this project,^[3-4] the rhodamine fragment (in blue) is still fluorescent with an efficiency reduced to 41% of its original emission once connected to the ruthenium motor (in red). A small chemical shift was also observed from 570 nm for the free rhodamine, to 569 nm in the rhodamine-functionalized motor.

This luminescence is reduced but strong enough to localize the motor on the membranes and to follow the rotation and its effects on the membrane.



(3) Perspectives

The amphiphilic motor functionalized with a luminescent tag present an emission which makes it suitable to be studied once incorporated in biomembranes. These chemical modifications will allow us to explore its use in the expression of biological actions through its interaction and resulting structural change of membranes.



[1] Controlled clockwise and anticlockwise rotational switching of a molecular motor, U.G.E. Perera, F. Ample, H. Kersell, Y. Zhang, G. Vives, J. Echeverria, M. Grisolia, G. Rapenne, C. Joachim, S.-W. Hla, *Nature Nanotech.*, **2013**, 8, 46.

[2] Desymmetrised pentaporphyrinic gears mounted on metallo-organic anchors S. Abid, Y. Gisbert, M. Kojima, N. Saffon-Merceron, J. Cuny, C. Kammerer, G. Rapenne, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 4709.

[3] Photophysical properties of 1,2,3,4,5-pentaphenylcyclopentadienyl hydrotris(indazolyl) borate ruthenium(II) complexes S. Gao, Y. Gisbert, G. Erbland, S. Abid, C. Kammerer, A. Venturini, G. Rapenne, B. Ventura, N. Armaroli, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, 23, 17049.

[4] Synthesis of symmetric and dissymmetric star-shaped pentaarylcyclopentadienyl Ru(II) complexes containing styryl-BODIPY fragments M. Dumartin, S. Abid, Y. Gisbert, N. Saffon-Merceron, S. Gao, N. Armaroli, B. Ventura, C. Kammerer, G. Rapenne, *Chem. Lett.* **2024**, 53, upad003.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 11件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 K. Omoto, M. Shi, K. Yasuhara, C. Kammerer, G. Rapenne	4. 巻 29
2. 論文標題 Extended tripodal hydrotris(indazol-1-yl)borate ligands as ruthenium-supported cogwheels for on-surface gearing motions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 e202203483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202203483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Asato Ryosuke, Martin Colin J., Gisbert Yohan, Abid Seifallah, Kawai Tsuyoshi, Kammerer Claire, Rapenne Gwenael	4. 巻 11
2. 論文標題 Ruthenium complexes of sterically-hindered pentaarylcyclopentadienyl ligands	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 20207 ~ 20215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA03875C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Gisbert Yohan, Abid Seifallah, Kammerer Claire, Rapenne Gwenael	4. 巻 27
2. 論文標題 Molecular Gears: From Solution to Surfaces	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 12019 ~ 12031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202101489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nishino Toshio, Martin Colin J., Yasuhara Kazuma, Rapenne Gwenael	4. 巻 79
2. 論文標題 Nanocars based on Polyaromatic or Porphyrinic Chassis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1050 ~ 1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.79.1050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Gao Sheng, Gisbert Yohan, Erbland Guillaume, Abid Seifallah, Kammerer Claire, Venturini Alessandro, Rapenne Gwenael, Ventura Barbara, Armaroli Nicola	4. 巻 23
2. 論文標題 Photophysical properties of 1,2,3,4,5-pentaarylcyclopentadienyl hydrotris(indazoly)borate ruthenium(ii) complexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 17049 ~ 17056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CP02261J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Gisbert Yohan, Abid Seifallah, Kammerer Claire, Rapenne Gwenael	4. 巻 27
2. 論文標題 Divergent Synthesis of Molecular Winch Prototypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 16242 ~ 16249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202103126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Asato Ryosuke, Martin Colin J., Abid Seifallah, Gisbert Yohan, Asanoma Fumio, Nakashima Takuya, Kammerer Claire, Kawai Tsuyoshi, Rapenne Gwenael	4. 巻 60
2. 論文標題 Molecular Rotor Functionalized with a Photoresponsive Brake	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3492 ~ 3501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.0c03330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Abid Seifallah, Gisbert Yohan, Kojima Mitsuru, Saffon-Merceron Nathalie, Cuny Jerome, Kammerer Claire, Rapenne Gwenael	4. 巻 12
2. 論文標題 Desymmetrised pentaporphyrinic gears mounted on metallo-organic anchors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4709 ~ 4721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC06379G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishino Toshio, Fukumura Masafumi, Katao Shohei, Yasuhara Kazuma, Rapenne Gwenael	4. 巻 52
2. 論文標題 Multiply engaged molecular gears composed of a cerium(^{iv}) double-decker of a triptycene-functionalized porphyrin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 11797 ~ 11801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3DT02443A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Dumartin Melissa, Abid Seifallah, Gisbert Yohan, Saffon-Merceron Nathalie, Gao Sheng, Armaroli Nicola, Ventura Barbara, Kammerer Claire, Rapenne Gwenael	4. 巻 53
2. 論文標題 Synthesis of symmetric and dissymmetric star-shaped pentaarylcyclopentadienyl Ru(II) complexes containing styryl-BODIPY fragments	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 upad003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/chemle/upad003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Subramaniam Jeevithra Dewi, Nishino Toshio, Yasuhara Kazuma, Rapenne Gwenael	4. 巻 29
2. 論文標題 Synthesis and Dynamic Behavior of Ce(IV) Double-Decker Complexes of Sterically Hindered Phthalocyanines	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 888 ~ 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules29040888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Prototypes of single molecular motors, winches and gears
3. 学会等名 International Symposium on Living Systems Materialogy (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Biomimetic and technomimetic nanomachines: Molecular vehicles, motors and gears
3. 学会等名 3rd conference on Molecular Rotors (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Prototypes of single molecular motors, winches and gears
3. 学会等名 International Symposium on Living Systems Materialogy (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Biomimetic and technomimetic nanomachines: Molecular vehicles, motors and gears
3. 学会等名 3rd conference on Molecular Rotors (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Gwenael Rapenne
2. 発表標題 Prototypes of single molecular motors and gears
3. 学会等名 4th Symposium molecular rotors, motors & switches, Telluride, Colorado, USA (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Gwenael Rapenne
2. 発表標題 Energy Conversion Mechanisms in Molecular Motors and Gears
3. 学会等名 103rd Chemical Society of Japan conference, Chiba, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Prototype of molecular machines : Molecular motors, gears and vehicles
3. 学会等名 58th SECO (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Molecular machines : Molecular wheels, vehicles, rotors and motors
3. 学会等名 19th International Meeting on the Future of Electron Devices (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Role of chirality in unidirectional rotating molecular motors
3. 学会等名 Pacifichem (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Prototypes of molecular machines: Motors, gears and vehicles
3. 学会等名 NIMS invited lecture (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Prototypes of molecular machines : Where we are and where we are going
3. 学会等名 ENS Lyon
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rapenne Gwenael
2. 発表標題 Role of chirality in unidirectional rotating molecular motors
3. 学会等名 Pacifichem (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	安原 主馬 (Yasuhara Kazuma) (90545716)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授 (14603)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西野 智雄 (Nishino Toshio) (60824878)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・助教 (14603)	
研究分担者	尾本 賢一郎 (Omoto Kenichiro) (40820056)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・特任助教 (14603)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関