

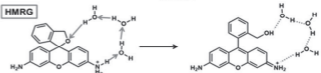
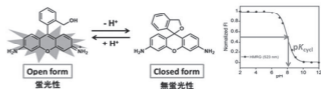
# 27P-am01S

Hydroxymethyl Rhodamine 類の分子内反応解析に基づく蛍光プローブ設計法の開発

○橘 椋<sup>1</sup>, 神谷 真子<sup>2,3</sup>, 鈴木 聡<sup>4</sup>, 諸熊 奎治<sup>4</sup>, 浦野 泰照<sup>1,2,5</sup> (<sup>1</sup>東大院薬, <sup>2</sup>東大院医, <sup>3</sup>JST さきがけ, <sup>4</sup>京都大学 福井謙一記念研究センター, <sup>5</sup>AMED CREST)

【目的】 HMR (Hydroxymethyl Rhodamine)類は、溶媒中で分子内スピロ環化反応により open form と closed form との平衡状態で存在し、二者の存在比が溶媒の pH に応じて可逆的に変化する性質を有する (図上)。HMR 類を用いた蛍光プローブ設計における重要な指針として  $pK_{\text{cycl}}$  (二者の存在比が 1 対 1 になる pH) があるが、

HMRG (Hydroxymethyl Rhodamine Green)



これを予め構造から予測することは難しく、これまでのプローブ開発では適切な構造をトライ&エラー方式で探索するしかなかった。本研究では計算化学による詳細な解析から  $pK_{\text{cycl}}$  予測法を確立することを目標とした。【方法】 HMR 類の酸性条件での開環過程(close→open)に着目し、溶媒分子を介したプロトンの受け渡し・それに続く開環反応がどのように起こるのかを計算化学により解析した。さらにこの結果を元に  $pK_{\text{cycl}}$  計算のための HMR 類の分子内平衡モデルを構築し、 $pK_{\text{cycl}}$  の予測・実測値との比較を行った。【結果】 HMR 類の水和パターン及び遷移状態の計算より、「キサンテン環のアニリン性アミノ基に誘引されたプロトンが分子内に架橋した三つの水分子を伝ってスピロ環に到達し開環する」という反応経路が明らかになった (図下)。この反応経路による自由エネルギー変化を元に、既存の誘導体の  $pK_{\text{cycl}}$  実測値を精度良く再現することに成功した。さらにこの  $pK_{\text{cycl}}$  予測法を応用し、これまで開発の困難だった新規蛍光プローブの設計を行った。