



Title	Determination of Conformations of Deoxyribonucleic Acids in Solution by $^1\text{H}$ -NMR and Restrained Molecular Dynamics
Author(s)	片平, 正人
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/1369">https://hdl.handle.net/11094/1369</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【1】

氏名・(本籍)	かた　　ひら　　まさ　　と 片　　平　　正　　人
学位の種類	理　　学　　博　　士
学位記番号	第　　8 7 5 9　　号
学位授与の日付	平成元年 6 月 16 日
学位授与の要件	理学研究科　無機及び物理化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Determination of Conformations of Deoxyribonucleic Acids in Solution by $^1\text{H}$ -NMR and Restrained Molecular Dynamics (NMR と拘束条件付き分子動力学による核酸の構造研究)
論文審査委員	(主査) 教　授　京　極　好　正 (副査) 教　授　千　原　秀　昭　　教　授　桑　田　敬　治

論　文　内　容　の　要　旨

核酸の持つ遺伝情報の発現には、その立体構造が重要な役割を担っている。そこで溶液中の核酸の構造をNMRを用いて研究した。

生化学的研究かららせん軸が曲がった構造をとる事が示唆されているオリゴデオキシアデニン配列を含む核酸を研究対象とした。NMRから得られたプロトン間の距離に関する情報から、オリゴデオキシアデニン部位では副溝が配列に沿って次第に狭くなっている事がわかった。この事に基づいて、らせん軸の曲がりに関する生化学的データを一般的に説明するモデルを提出する事ができた。

溶液中の核酸の構造をさらに精密に決定する為に、拘束条件付き分子動力学を用いた。分子動力学は分子の安定構造を決定する手法の一つであるが、化学結合に関するエネルギー、静電的エネルギー、ファンデアワールスのエネルギー等からなる経験的エネルギーに基づいて運動方程式を数値的に解き、分子が安定構造に至るまでその動きをシミュレーションする。しかしこの手法は原子数が多くなると構造位相空間が大きくなる為、安定構造に至るまでの時間が非常に長くなり、実用的ではない。拘束条件付き分子動力学では、NMRから求められるプロトン間の距離及び二面角に関する情報を疑似エネルギー項として取り入れる。この疑似エネルギー項は、ある構造がNMRから求めた情報と一致する場合には0になるが、そうでない場合には、そのずれが大きいほど大きなエネルギーとなる様に設定される。そしてこの疑似エネルギー項を経験的エネルギーに加えた新たなエネルギーに基づいた分子動力学を行う。NMRから得られた情報と一致しない構造に対してはこのエネルギーは高くなるので、この様な構造は安定構造の候補から完全に除外される。この様にして実効の構造位相空間は大幅に縮小され、安定構造を見つけ出すまでの時間は飛躍的に短縮される。

オリゴ核酸 d (GGAAATTTCC) × 2 に対してこの手法を試みた。初期構造としては異なる二つの構造、A型とB型を用いた。拘束条件付き分子動力学を行った結果、分子は初期構造によらずある一つの構造に収束した。これに対し、拘束条件を抜いた分子動力学や拘束条件付きエネルギー最適化を行った場合には、得られた構造は初期構造に強く依存し、一つの構造への収束は見られなかった。この事は、拘束条件付き分子動力学を行えばグローバルな安定構造が得られるが、他の2法ではローカルな安定構造しか得られない事を意味している。拘束条件付き分子動力学によって得られた構造は、先のモデルとよく一致するものであった。この様に拘束条件付き分子動力学は、NMRから得られる情報に基づいて溶液中の核酸の構造を決定するのに有効な方法である事が判明した。

### 論文の審査結果の要旨

近年デオキシリボ核酸 (DNA) はその塩基配列に依存して種々の形態をとることが知られてきており、そのことと機能との関連が論議されている。DNAの構造はこれまでは主としてX線結晶解析によって決められてきたが近年は核磁気共鳴 (NMR) を用いて溶液中での構造決定がなされるようになった。今回片平君は塩基配列にアデニンが数個並んだ配列 (Anトラクト) を持つDNAを取り上げ、その構造決定を、NMRにより得られたプロトン間の距離と二面角に関する情報にもとづいた拘束条件付き分子動力学を適用して行った。

Anトラクトを持つDNAの多くは湾曲していることは電気泳動の実験等で指摘されている。Anトラクトを含む数種のDNAを合成し、そのNMRを測定し、2次元NMRからNOEのデータを収集し、プロトン間の距離の情報を得た。それによるとこれらのDNAでは副溝の中が5'端から3'端に向けて徐々に狭くなって行くことがわかった。この事実にもとづいて、Anトラクトを含むDNAのある物は曲るが、ある物は曲らないことを統一的に説明するモデルを提出した。次にこのDNAの構造を定量的に決めるために拘束条件付き分子動力学の方法を導入した。分子動力学の計算には既存のプログラムがあるが、そこに用いられている経験的エネルギー項に加えて、NMRから求められるプロトン間の距離の情報と二面角に関する情報を疑似エネルギー項を加えるという拘束条件を付けた分子動力学の計算プログラムを作成した。それを用いて、初期構造として異なる二つの構造A、B型を用いた計算を行ったが、初期構造によらない値に収束した。他の方法と比較する意味で、拘束条件付きエネルギー極小化の方法と普通の分子動力学法でも計算を行ったが、これらの方法では初期構造に依存した局所極小構造しか得られず、一つの構造への収束は見られなかった。拘束条件付き分子動力学によって得られた構造は先のモデルとよく一致するものであった。

以上片平君の論文はAnトラクトを含むDNAの湾曲に注目し、それを説明するモデルを提出したこと、また定量的な構造を求めるためにNMRから得られる情報を拘束条件とする分子動力学の方法を開発して、これらのDNAに適用し、最も確からしい構造を提出したことは、この方面の研究に新しい分野を開拓したことになり、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。