



Title	ジアミノアシルグリボヌクレオチドの合成とそのアミノ酸転位反応によるペプチド結合の非酵素的形成
Author(s)	本多, 泰洋
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31241
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	本 多 泰 洋
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 3 0 3 号
学位授与の日付	昭和50年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学 位 論 文 題 目	ジアミノアシルジリボヌクレオチドの合成とそのアミノ酸 転位反応によるペプチド結合の非酵素的形成
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 今 堀 宏 三 (副査) 教 授 殿 村 雄 治 教 授 池 原 森 男 教 授 春 名 一 郎

論 文 内 容 の 要 旨

リボゾーム上でのタンパク合成は mRNA の情報にしたがって、リボゾーマル・ペプチジル・トランスフェラーゼの働きで、アミノ酸をになった tRNA と、ペプチドをになった tRNA の間でおこなわれる。ここでペプチドおよびアミノ酸は、tRNA3' 末端アデニル酸残基糖部の水酸基に結合している。しかしアミノ酸およびペプチドはどの水酸基(2' 位または3' 位)に結合しているのか、ペプチド結合生ずる際、これらの水酸基はどのような役割を果たしているのか、またペプチジル・トランスフェラーゼの作用機作はどのようにすすむのかなど、不明な点が多い。

これらの課題を考察する目的で、tRNA 分子の化学的モデルを組み立てた。tRNA 末端のみを取り出したようなモデルとして、それぞれアミノアシル化されたアデノシンをリン酸ジエステル結合で結んだ、ジアミノアシルジリボヌクレオチド(ジアミノアシルダイマーと略称)を合成し、この分子内で非酵素的にペプチド結合の形成がみられるかどうか検討した。

ヌクレオチド成分として、ダイマー合成の際無保護でアミノアシル化が可能なようにアデノシンの5' 位をデオキシ化した5'-デオキシアデノシン(5'dA)を用いることを計画し、アデノシンより6段階の反応によって合成した。一方ヌクレオチド成分としては、保護基を兼ねて2', 3'-O-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-エトキシメチリデンアデノシン5'-モノリン酸(pA^o>Gly-Z)を5段階の反応によって合成した。両成分をN⁶ 位のアミノ基を保護することなく TPS-Cl を縮合剤として縮合し、5'-デオキシアデニル-[2' (3')→5']-2', 3'-O-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-エトキシメチリデンアデノシン(5'dApA^o>Gly-Z)を合成した。これをイミダゾール緩衝液中、N, N'-カルボニルジイミダゾールによって活性化した N-ベンジルオキシカルボニル-L-フ

エニルアラニンを結合させ、保護したジアミノアシルダイマー ($5'\text{dA}^{\text{O}}\text{phe}^{\text{H}}\text{pA}^{\text{O}}\text{Gly-Z}$) を得た。

脱保護後、目的とするジアミノアシルダイマー ($5'\text{dA}^{\text{O}}\text{phe}^{\text{H}}\text{pA}^{\text{O}}\text{Gly}^{\text{H}}$) を得、これを pH7 以上の緩衝液中 30℃ にて 24 時間放置後、85℃ にて 1 時間加熱するとジペプチド ($\text{H}^{\text{H}}\text{Gly-L-PheOH}$ または $\text{L-H}^{\text{H}}\text{Phe-GlyOH}$) が生成した。これにより、ペプチド合成に働いているリボゾーム・ペプチジル・トランスフェラーゼと同様の反応が、強固に重なり合った 2 つのヌクレオチドに結合しているアミノ酸においても非酵素的におこりうることを証明した。

論文の審査結果の要旨

本多君の研究はタンパク合成の場としてのリボゾームで、ポリペプチドと新しく加わるアミノ酸をペプチド結合させ、ペプチド鎖を長くしていくというメカニズムにおいて作用する酵素 ribosomal peptidyl transferase の作用機作を解明する目的で行なわれた。

この酵素を単離精製して反応系との関連を求める方法もあるが、その抽出が困難であるために、次に示すような「化学モデル」を組立て、これを合成し、このモデルを用いて非酵素的にペプチド合成を試みて酵素作用を解明しようという間接法をとっている。

リボゾーム上で配列する 2 個の tRNA の各 3' 末端アデニル酸に連なるポリペプチドとアミノ酸との間で酵素が作用することから、化学モデルとして adenylyl adenosine を考え、研究の大半はこの有機合成に努力が傾けられている。この化学モデルの合成の過程でいくつかの試行錯誤の末、adenosine を用い合成した 5'-deoxyadenosine と予め aminoacyl 化した nucleotide とを縮合させ、その後で nucleoside 側を aminoacyl することによって aminoacyl nucleotide の dimer の合成に成功している。その過程では aminoacyl 化した nucleoside と aminoacyl 化した nucleotide をまず合成し、そのあとで両者を縮合させる試みを行っており、その際有機化学領域からみた新物質の合成を確認している。

こうして合成した化学モデル自体が新物質であるが、これを脱保護後分子内転移反応によって目的とする dipeptide を非酵素的に合成することに成功した。

以上の実験によって ribosomal peptidyl transferase 作用が完全に解明されたわけではないが、Neumann (1968) らによって提唱された 2 段階仮説によるものではなく、dimer の stacking により接近した一方のアミノ酸の COOH 基と他方のアミノ酸の NH₂ 基の間の直接反応によることをほぼ証明し得たものといえる。

以上述べたように、本多君の研究業績は理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。