

Title	核磁気共鳴による生理活性ペプチドの構造と相互作用 の研究
Author(s)	樋口, 直樹
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33252
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、〈ahref="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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[9]

氏名·(本籍) **樋** 口 **直 樹**

学位の種類 理 学 博 士

学位記番号 第 5477 号

学位授与の日付 昭和 56年 12月 15日

学位授与の要件 理学研究科 高分子学専攻

学位規則第5条第1項該当

学位論文題目 核磁気共鳴による生理活性ペプチドの構造と相互作用の研究

論文審査委員 教授 京極 好正

教 授 角戸 正夫 教 授 中村 晃

論文内容の要旨

本論文は核磁気共鳴法 (以下 NMR と略す)を用いて各種生理活性ペプチドの溶液中での構造, 物性と機能との関連を明らかにすることを目的とした。まず第I部では環状ペプチドトリオスチンA を取扱い,第Ⅱ部では直鎖状ペプチドACTHアナログや「Met⁵ॊ-エンケファリンについて議論する。 トリオスチンAは環状オクタデプシペプチド構造を持つ抗生物質で、グラム陽性菌のDNAに結合 してRNAの合成を阻害することが知られている。またこの分子はクロロホルム等の弱極性溶媒中で は安定な2つのコンホマーが共存し、極性を上下するとどちらかのコンホマーのみが片寄って存在す るようになる。第一章ではこのコンホマー平衡の原因を追求し、今まで言われてきたように分子の中 央に存在するシスチン残基のS―S結合のキラリティー変換によるのではなくて.4箇所あるNメチ ルペプチド結合のシスートランス変換に起因することを明らかにした。これはS—S結合の切れた試 料では平衡がまだ存在するのに対し、Nメチル基のはずれた試料ではS―S結合があるのに平衡が存 在しない事実から結論される。第二章では最近開発された二次元NMRの手法を用いてトリオスチン Aの2つのコンホマーの溶液中での構造を明かにした。二次元J分解法及び二次元相関法は通常の一 次元のスペクトルで複雑に重なり合ったスピン間の相互作用によって分裂したシグナルを分離して絵 のように表示する。また二次元NOE法は分子中の至近のプロトン間の空間的な距離の情報を一挙に 提供するため、トリオスチンのようなコンパクトな分子には非常に有用であり、これを適用した結果 ほとんど一義的に分子モデルを組むことができた。それによると2つのコンホマーはその立体構造に 大きな差異のあることが分った。第三章ではこの抗生物質の作用機作と構造との関連を調べるため各 種核酸塩基または塩基対との相互作用を検討した。その結果トリオスチンAはプリン塩基とのみ強く

結合するがピリミジン塩基とは全く相互作用しない。さらに塩基対に対してはアデニン一ウラシル対とは安定に結合するがグアニン一シトシン対とは結合しなくなる。これはポリG一ポリC複合対よりもポリA一ポリU複合体にトリオスチンAが結合し易いという事実に対比して興味ある。またコンホマーに2種類あることを述べたがそのうち片方のみしかプリン塩基と相互作用しない。この事実は第二章で定めた分子模型より説明される。

第Ⅱ部で直鎖状ペプチドを取扱った。第四章では弱いACTH活性を持つペプチドとそのアナログについてその構造と物性を議論した。これらの分子は溶液中では分子間で強い静電的相互作用をすることが分かり、その内あるものはさらに分子内で立体障害による安定なコンホマー平衡の存在することを明らかにした。直鎖状ペプチドでこのような立体障害の観測された例はあまり知られていない。第五章では直鎖状ペプチドホルモンであるメチオニン一エンケファリンの水溶液中での「NNMRを測定してシグナルの帰属とそのpH依存性を明らかにした。

論文の審査結果の要旨

樋口直樹君の論文においては生理活性ペプチドの溶液中の構造を核磁気共鳴法の新しい手法を用いて明らかにし、さらに機能との関連を解明している。とりあげた生理活性ペプチドとしては環状ペプチドとして抗生物質トリオスチンA、鎖状ペプチドとしてACTHの活性部位とされている5アミノ酸残基からなるペプチド、モルヒネ様機能を持つMet-エンケファリンである。その中で特にトリオスチンAに関する研究が詳細に行われている。

トリオスチンAは環状オクタデプシペプチドで中央にS-S結合を持つ対称的な化学構造を持つ。この化合物は極性溶媒中で安定な形と無極性溶媒中で安定な2種のコンホーマーとして存在することを見出した。両形の間の障壁の原因としてS-S結合のまわりの束縛回転、N-メチルペプチド結合のまわりの束縛回転が考えられるが、S-S結合が切れたトリオスチン誘導体、N-CH3を持たない誘導体のスペクトルを測定して後者がその要因であることを明らかにした。次にこの両形の溶液中の構造を2次元NMR法を適用して研究した。2DJ法と呼ばれる方法でスピンースピン結合定数を求め、2DNOE法で空間的に近接するプロトン同志の関係を求め、それらの結果を総合して両形それぞれの構造モデルを提出した。さらに本論文ではトリオスチンAと核酸モデルとの相互作用が調べられている。本抗生物質は2本鎖DNAと結合し、DNA依存RNA合成を阻害することが知られている。有機溶媒可溶の核酸塩基誘導体を合成し、トリオスチンAとの会合の様子を調べたところプリン塩基とのみ会合し、さらに興味あることは2形あるコンホーマーのうち極性溶媒に安定なコンホーマーとのみ会合することがわかった。このことは先の構造モデルと対比して都合よく説明される。このように分子間会合の選択性に立体構造が鋭敏に反映されている例は珍らしい。

以上本研究は生理活性ペプチドの溶液中の構造を原子レベルで詳細に記述することに成功し、かつ その機能との関連を説明した点で理学博士の学位論文として十分価値あると認める。