

Title	ポリアミンとZ-DNAの相互作用に関するX線構造研究
Author(s)	大石, 宏文
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3087987
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	おお 大 石 ひろ 宏 文
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 9986 号
学位授与年月日	平成4年1月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	ポリアミンとZ-DNAの相互作用に関するX線構造研究
論文審査委員	(主査) 教授 富田 研一 (副査) 教授 今西 武 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

ポリアミン誘導体は細胞増殖やDNA, RNA, タンパク質の合成促進並びに種々の酵素活性の調節に関与していると考えられている。

本論文はDNA, とりわけ癌との関連性が考えられている左巻きDNAと各種ポリアミン並びに金属イオンとの相互作用に関する情報はポリアミンの生理的役割を考える上で極めて重要であるが故に, 鎖長の異なるスペルミジン (SPM) $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]$ と, その誘導体N-(2-aminoethyl)-1,4-diamino-butane(PA(24)) $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]$ について, それぞれ二本鎖d(CG)₃との複合体結晶を調製し, X線結晶構造解析を行い, その結果を基にスペルミジンとDNA, PA(24)とDNA, 及び金属イオン(Mg²⁺, Na⁺)とDNAとの結合様式について検討したものである。また最近, 二本鎖d(CG)₃とスペルミン(SP)複合体結晶のX線結晶構造解析が行われ, その構造が明らかにされた。鎖長の異なるこれら3種のポリアミンの左巻きd(CG)₃への結合様式に関しても比較検討を行った。

第一章では, スペルミジンとd(CG)₃複合体結晶のX線結晶構造解析について述べ, 複合体分子の構造上の特徴などを明らかにした。d(CG)₃はスペルミジンとの複合体において左巻き二本鎖を形成し, 一巻き12残基のZ型構造を取っていることが判明した。左巻きd(CG)₃二本鎖につき1分子のスペルミジン, 3個のMg²⁺イオンおよび, 1個のNa⁺イオンが結合していた。これはスペルミジンの持つ3個の窒素原子が3価のカチオンとなり, これに3個のMg²⁺イオンおよび, 1個のNa⁺イオンが加わって合計10の正電荷となり, 二本鎖d(CG)₃のリン酸基の持つ10個の負電荷を電気的に中和する事に基づいている。d(CG)₃二本鎖はC軸に沿ってスタッキング相互作用によりhead-to-tail状に連なっていた。d(CG)₃の原子間結合距離, 結合角および塩基間相互作用の様式は既に発

表されているデータと非常によく似たものであった。 $d(CG)_3$ のシチジンにおける糖鎖回りの捻れ角はすべて anti コンフォメーションであり、グアノシンの糖鎖回りの捻れ角はすべて syn コンフォメーションを取っていた。金属カチオンは $d(CG)_3$ 二本鎖が作る溝に結合し、 $d(CG)_3$ 分子コンフォメーションの安定化に寄与していた。スペルミジンは隣接する $d(CG)_3$ 二本鎖間に存在し、直接的な二本鎖との相互作用は見られなかった。しかし、水を介した水素結合によって二本鎖 $d(CG)_3$ のリン酸基の持つ電荷の中和並びに構造の安定化に大きく寄与していた。

第二章では $PA(24) \cdot d(CG)_3$ 複合体結晶の X 線結晶構造解析について述べ複合体分子の構造上の特徴を明らかにした。この場合も、1 分子の左巻き $d(CG)_3$ 二本鎖に対して 1 分子の $PA(24)$ 、3 個の Mg^{2+} イオンおよび 1 個の Na^+ イオンが存在していた。その相互作用様式で興味深い点は Mg^{2+} イオンが C9 のリン酸基に直接配位結合していたことである。また、 $PA(24)$ は水素結合によってリン酸基と、水を介した水素結合によって塩基部に作用していた。この複合体分子の二本鎖 $d(CG)_3$ における C9 リン酸基は Z-I 型と Z-II 型 $d(CG)_3$ が統計的に $1/2$ ずつ含まれる構造を取っていた。

第三章においてはスペルミジン・ $d(CG)_3$ 複合体、 $PA(24) \cdot d(CG)_3$ 複合体およびスペルミン・ $d(CG)_3$ 複合体の X 線結晶構造解析結果について比較検討した。1 分子の二本鎖 $d(CG)_3$ に対してスペルミジン、 $PA(24)$ は 1 分子ずつ結合するのに対してスペルミンは 2 分子結合することが明かとなった。一方、スペルミジンおよび $PA(24)$ 複合体分子においては 3 個の Mg^{2+} イオンが配位するのに対し、スペルミン複合体では、1 個の Mg^{2+} イオンが配位していた。また、鎖長の異なるこれらポリアミンの持つ電荷の差によって、Watson-Crick 型塩基対、糖擬回転角度および糖-塩基間の回転角度に有意の変化を与えている事も明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本研究では、左巻き 2 本鎖らせん構造をとる Z-DNA と、生体内で重要な働きをするポリアミンとの相互作用についての情報を得るために、Z-DNA オリゴマー、 $d(CG)_3$ とスペルミジンおよび $N-(2\text{-アミノエチル})-1,4\text{-ジアミノブタン}$ とのそれぞれの複合体結晶を調製し、その X 線結晶構造解析を行なった。

その結果、Z-DNA とポリアミン、および Z-DNA と金属イオン (Mg^{2+} , Na^+) とのそれぞれの結合様式を明らかにするとともに、Z-DNA のコンフォメーションがポリアミンの違いによって変化を受けることを明らかにした。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。