



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	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	大 石 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 论 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, 鎮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。鎮長の異なるこれら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)・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Mg²⁺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Mg²⁺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½づ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)・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分子づ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Mg²⁺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Mg²⁺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-アミノエチル)-1,4-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(Mg²⁺, 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。