

氏 名	井 元 敏 明 い も と と し あ き
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 567 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Molecular Orientation in the Stacked Dimer Form of 5'-AMP in Aqueous Solution; A Study by NMR-DESERT Method (水溶液中における 5'-AMP 二量体の分子配向に関する NMR-DESERT 法による研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 波 多 野 博 行 教 授 香 月 裕 彦 教 授 丸 山 和 博

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は高分解能パルス・フーリエ変換 NMR 法において対象とする分子内の特定の位置の水素核を重水素で置換し、他の水素の緩和時間に及ぼすその効果を測定することにより、分子の溶液中における構造を決定する方法、すなわち DESERT (DEuterium Substitution Effect on Relaxation Times) 法を用いてプリン塩基をもつヌクレオシド誘導体のプリン環の 2 位の水素 H 2 の緩和時間から 5'-AMP の二重体における分子の可能な幾何学的配置に関して定量的な検討を行ったものである。

プリン環の 8 位の水素 H 8 の重水素置換が H 2 の緩和時間に及ぼす効果 (DRR)₂ は次式によって H 2—H 8 の平均距離 $\bar{r}$ と定量的に結びつけられる。

$$\bar{r} = \left[\left\{ \frac{3}{2} \gamma_H^4 \hbar^2 (\tau_r)_{\text{app}} \left(1 - \frac{11}{9} (\gamma_D / \gamma_H)^2 \right) \right\} / (\text{DRR})_2 \right]^{1/6}$$

ここで γ_H , γ_D はそれぞれ水素核と重水素核の磁気回転比, $\hbar$ はプランクの定数/ 2π である。水溶液中では主に 5'-AMP の単量体と二量体とが共存しているからこの式から求められる平均距離 $\bar{r}$ は、同一分子内における H 2—H 8 間の距離 $\bar{r}^{\text{intra}}$ ($\simeq 6.5 \text{ \AA}$) 及び二量体における隣接分子間の H 2—H 8 間距離 $\bar{r}^{\text{inter}}$ の両方からの寄与を含むものであり、したがって当然測定する 5'-AMP の濃度、すなわち共存する二量体の全濃度に対する割合 f に依存している。この $\bar{r}^{\text{inter}}$ は次式で表わすことができる。

$$\left(\frac{1}{\bar{r}} \right)^6 = \left\{ \frac{1 + (k-1) \cdot f}{K \cdot f} \right\} \left\{ \left(\frac{1}{\bar{r}} \right)^6 - \left(\frac{1}{\bar{r}^{\text{intra}}} \right)^6 \right\}$$

ここで K は Stokes-Einstein の簡単な仮定を用いて 2.0 なる値を用いた。

従来から 5'-AMP の二量体における各々の分子の相対的位置関係に関しては主に NMR 吸収線の化学シフトの解析などから cis-stacking と trans-stacking の両モデルが提出されており議論のわかれていたところであったが、本研究における結果は trans-stacking のモデルが 5'-AMP の二量体の構造として妥当であることを直接的に示すものである。

本研究で示された結果すなわち 5'-AMP の二量体においては trans-stacking の構造が支配的であるという事実は次にあげる理由からも妥当と考えられる。

(1) trans-stacking モデルでは各々の分子のリボース部分が相対的に離れて位置することになり、リボース間の立体障害は最小限度に抑えられる。

(2) したがってりん酸基上の負電荷間のクーロン斥力も最小となる。

(3) trans-stacking においてはプリン環のほぼ平面内長軸方向を向いている電気双極子モーメントはお互いに反平行に配向することになる。

論文審査の結果の要旨

高分解能パルス・フーリエ変換 NMR 法の確立により、核磁気緩和時間の測定が著しく容易になるとともに、その分子構造研究への応用が注目されてきている。本論文に用いられている DESERT 法というのは分子内の特定の位置の水素核を重水素核で置換し、他の水素の緩和時間に及ぼすその効果を測定することにより、分子の溶液中における構造を決定する方法であり、参考論文 1, 2 において申請者らによって確立された方法である。この方法は参考論文 3 において具体的にプリン塩基をもつヌクレオシド誘導体においてプリン環の 8 位の水素 H 8 は容易にしかも選択的に重水素と置換されることから adenosine-5'-monophosphate(5'-AMP) に対してその水溶液中における可能な構造と、それらの間の平衡に関して、定量的に適用されている。一方、H 8 重水素化の効果は、プリン環の 2 位の水素 H 2 の緩和時間にも顕著に見られ、同一分子内における両水素核の距離は約 6.5 Å と離れているため、この効果は分子間を通してのものと考えられる。5'-AMP は水溶液中で主としてプリン環の stacking によって二量体またはそれ以上の多量体を形成することが知られておりその構造に関していくつかの報告がみられるが、いまだ確定的な知見は得られていない。本論文はこの H 2 に対する DESERT から 5'-AMP の二量体における分子の可能な幾何学的配置に関して定量的な検討を行ったものである。

従来から 5'-AMP の二量体における各々の分子の相対的位置関係に関しては cis-stacking と trans-stacking の両モデルが提出されており議論のわかれているところであった。本研究における結果は 5'-AMP の二量体の構造としては trans-stacking のモデルが妥当であることを直接的に示したものである。

本研究で示された結果によれば trans-stacking モデルでは各々の分子のリボース部分が相対的に離れて位置することになり、リボース間の立体障害は最小限度におさえられ、リン酸基上の負電荷間のクーロン斥力も最小となり、プリン環のほぼ平面内長軸方向を向いている電気双極子モーメントはお互いに反平行に配向することになる。このことは 5'-AMP の二量体においては trans-stacking の構造が支配的であるという事実が妥当であることを支持するものである。

以上の結果により、申請者は自らの確立した新しい方法を用いてヌクレオチドの二量体の分子構造を定量的に明らかにした。この成果は生物物理化学や分子生物学の進歩に重要な貢献をするものであり、また参考論文における成果とも併せて申請者がこれらの分野に於いて深い学識を備えていることが知られる。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。