

氏名	李 鍾 律
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2516号
学位授与の日付	平成15年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	The Interaction between Eukaryotic DNA Replication Initiator, Origin Recognition Complex and Acidic Phospholipids (真核生物DNA複製開始因子ORCと酸性リン脂質の相互作用)
論文審査委員	教授 土屋 友房 教授 綿矢 有佑 教授 森山 芳則

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ORC, a candidate of initiator of chromosomal DNA replication in eukaryotes, shares some biochemical characters with DnaA in prokaryotes. DnaA interacts with acidic phospholipids and is regulated by them. I found that *S. cerevisiae* ORC can interact with phospholipids. Among various phospholipids tested, ORC specifically bound to cardiolipin (CL). This binding was inhibited by salts, but not by ATP, ATP- γ -S, or origin DNA. CL weakly inhibited the ATP-binding activity of ORC, whereas it strongly inhibited the ORC-binding to origin DNA. Total phospholipids from nuclear membranes showed the same result. ORC could be also controlled by membrane fluidity of phospholipids *in vitro*. Unsaturated fatty acid (factor influencing on fluidity) PG strongly inhibited the ORC binding than PC. In the co-precipitation assay no fatty acids bound to ORC. High temperature or chlorpromazine also inhibited ORC-DNA binding. I represent that the fluidity of phospholipids may modulate initiation of DNA replication in eukaryotes, as is the case for prokaryotes.

論文審査結果の要旨

酵母の染色体 DNA 複製開始に関与する ORC (Origin Recognition Complex) は DNA 複製の開始反応を制御する因子である。そして、良く解析されている大腸菌の DNA 複製開始制御因子である DnaA と似た性質を持っている。大腸菌の DnaA は、膜の酸性リン脂質と相互作用することにより、機能が調節されている。本論文では、酵母の ORC が膜のリン脂質と相互作用するか否か、そして機能制御をうけるかどうかについて解析された結果が報告されている。酸性リン脂質の内、ORC はカルジオリピンと特異的に相互作用することが明らかにされた。この相互作用は ATP, ATP- γ -S あるいは origin DNA の影響は受けなかったが、塩により阻害されたことから、この相互作用はイオン結合によるものであることが明らかにされた。カルジオリピンは ORC の ATP 結合活性を少し阻害した。一方で、ORC と origin DNA の結合を強く阻害した。酵母の核から抽出したリン脂質にも同様の効果が見られた。以上のように、ORC は膜リン脂質特にカルジオリピンにより機能制御を受け、DNA 複製が制御されていることが明らかにされた。本論文は学術上大変興味深く、博士の学位に値するものと判断する。